

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université des frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire de master présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Thème

**Association entre les polymorphismes des gènes *TP53* et *MDM2*
et la susceptibilité au cancer de la prostate dans l'est algérien**

Présenté et soutenu par : HADJI HOUDA

Le : 04 / 11 /2020

GHOUL AYA

Jury d'évaluation :

Président : SATTA Dalila (Professeur. Université des frères mentouri Constantine 1)

Encadreur : CHELLAT Djalila (MCA. Université des frères mentouri Constantine 1)

Examineur : REZGOUNE Mohamed Laarbi (MCA. Université des frères Mentouri Constantine 1)

Année universitaire

2019-2020

~~Albert Einstein~~ la science est l'échelle de Jacob, il ne s'achève qu'aux pieds de Dieu. »

**« L'escalier de la science est l'échelle de Jacob, il ne s'achève qu'aux
pieds de Dieu »**

Albert Einstein

**Pour ce destin que l'on se forge avec des larmes au fond des yeux et des
joies qui prennent à la gorge, Merci mon Dieu**

Nous remercions ALLAH le Tout Puissant, le Clément, et le Miséricordieux,
d'avoir permis que ce travail voit le jour, de nous avoir donné le courage,
la volonté et la santé pour terminer ce travail tant attendu, sans Lui rien
de tout cela ne serait possible.

A notre encadreur de mémoire, Madame le docteur Chellat DJ

Madame,

Durant les trois ans de spécialité, vous avez été notre enseignante préférée et de loin la meilleure, grâce à votre dévouement et votre sens de l'équité envers vos étudiants.

Nous avons eu l'honneur, le privilège et la chance d'avoir travaillé sous votre direction et de bénéficier de l'intensité de votre savoir ; vous nous avez inculqué votre enseignement avec sagesse, détermination et abnégation.

Nous vous prions de trouver ici nos sincères remerciements et notre profonde gratitude qui restera à jamais gravée dans notre mémoire.

Nos remerciements vont également à :

Mme **D. SATTA**, Professeur à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, d'avoir accepté de présider ce jury au détriment de son précieux temps.

Dr. **M. Rezgoun**, Maître de conférences A à l'Université Frères Mentouri Constantine 1, d'avoir accepté d'examiner ce travail. Que vous ayez jugé notre travail est pour nous un honneur ; recevez ici l'expression de toute notre gratitude et de notre profonde admiration.

Tous les enseignants tout au long de notre cursus universitaire, notamment ceux de la spécialité génétique, auxquels nous sommes profondément reconnaissantes pour leur compétence, et leur sérieux dans le travail. Nous n'avons pas senti les trois années passées avec vous.

Un remerciement spécial pour madame **S. Bechkri** ; nos remerciements ne pourront jamais égaler votre grand cœur qui nous a apporté une tendresse maternelle.

Une chose est sûre : nous ne vous oublierons jamais !

Nos chers amis **Okba et Soumia**,

Tous les mots nous manquent sauf un : Merci ! Ce que nous souhaiterions exprimer est au-dessus de cela. Nous sommes à la fois touchées et reconnaissantes pour l'aide que vous nous avez apportée, nous vous souhaitons plein succès dans vos projets d'avenir.

Au personnel du service urogénital de l'hôpital militaire « Allaoua Benbaatouch », pour le charmant accueil, leur patience, et leur savoir-faire ; ceci nous a permis de travailler avec eux avec aisance et assurance en dehors de toute gêne, merci énormément.

A nos patients

Je dédie ce travail

A mes parents

Papa ; tu es l'homme fantastique, tu remplis ton rôle de père à la perfection, tu m'as transmis ton intelligence, ton énergie et sérieux dans le travail, avec ta soif de connaissance et d'apprentissage. Voici une belle occasion pour te dire combien j'apprécie toutes tes qualités et à quel point je suis reconnaissante et fière d'être ta petite fille gâtée.

Merci à la plus belle, gentille, tendre et tout simplement la meilleure des mamans !
Mon paradis tout entier.

A mon frère, ami et guide Bilel

Merci, Thanks, Gracias, Grazie, Dankon, Takk

Je te remercie avec toutes les langues du monde pour ta participation à la réussite de mon parcours scolaire ainsi que ma carrière sportive, tu es le frère dont rêvent toutes les filles du monde.

A mon cher oncle le professeur Ghoul Mostefa que je remercie vivement pour ses précieux conseils

A mes frères, sœurs, nièces, neveu et amis

A mon âme sœur, ma binôme « Louza »

“If you want to go fast, go alone. If you want to go far, go together.” Proverbe Africain

Dans les pires moments de ma vie, j'ai toujours pu compter sur toi, tu étais là pour me reconforter et m'aider à avancer. Je ne te remercierais jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi.

Dernièrement, ce fut une période difficile et ton aide fut plus qu'appréciable, elle a tout rendu possible accessible et facile.

Merci pour ton sérieux, ta créativité, ton courage et ta détermination,
Merci pour les bons moments de folie,
Merci pour les souvenirs et pour tout ce qui va venir.

Ghoul Aya

Je dédie ce travail

A toi cher papa ;

Qui s'est toujours battu pour m'offrir le meilleur sans jamais rien demander en retour, toi qui n'a reculé devant aucun sacrifice pour mon bonheur, aucun remerciement ne sera à la hauteur de ta valeur pour moi, et de ta tendresse, sans toi je n'aurais jamais été la personne que je suis aujourd'hui.

A maman chérie ;

La seule personne au monde sur qui je pourrai toujours compter, la plus forte, et la plus responsable, de toutes les mamans. Tu as toujours cru en moi et en mes capacités, tu as fait de moi cette fille super active et ambitieuse bien comme toi, je te dis infiniment merci.

A mon unique grand frère, Didine,

Mon appui dans la vie, et ma plus grande fierté. Merci d'avoir été et d'être encore aujourd'hui à mes côtés, de m'avoir appris à surmonter les difficultés de la vie et regagner la confiance en soi.

A mes sœurs bien aimées,

Je tiens à vous remercier pour votre soutien et votre présence. Vous êtes formidables, vous m'apportez une joie exceptionnelle dans ma vie, vous avez su m'accompagner dans cette épreuve, comme vous l'avez toujours fait.

A ma nièce JouJou, mon petit neveu Racim

Je vous souhaite une bonne santé et pleine de réussite et beaucoup de succès dans votre vie

A ma binôme et ma moitié « Louzti »

“L'âme d'un ami ne doit pas être un double, mais un complément de la nôtre” Henri Boucher

A toi « AYA » ma moitié, mon amie intime et mon meilleur cadeau venu du ciel.

Dans les moments les plus sombres tu étais toujours ma chandelle, ton sourire a toujours égayé mes journées, ton cœur d'enfant a toujours apporté des joies au mien et ton visage angélique m'apaise toujours quand je ne vois autour de moi que le mépris.

Cette année a été si difficile pour nous et sans toi, je ne trouverais jamais mon chemin.

Merci pour ton travail acharné, ton soutien et ton grand dévouement au travail et surtout merci pour votre patience avec moi. Tu étais et tu seras toujours mon âme sœur.

Hadji Houda

Table des matières

Remerciements et Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Bibliographie

CHAPITRE 1 : Prostate

1. Anatomie de la prostate.....	3
1.1. Configurations morphologiques externe.....	3
1.2. Configurations morphologiques interne.....	4
1.3. Anatomie zonale.....	4
1.3.1. Zone centrale (ZC).....	4
1.3.2. Zone périphérique (ZP).....	5
1.3.3. Zone de transition.....	5
1.3.4. Zone fibro-musculaire antérieure.....	5
1.3.5. Zone des glandes péri-urétrales.....	5
2. Histologie.....	6
2.1. Epithélium glandulaire.....	6
2.2. Stroma prostatique.....	7
3. Physiologie.....	7
3.1. Fonctions de la prostate.....	7
3.1.1. Sécrétion.....	7
3.1.2. Ejaculation.....	8
3.1.3. Miction.....	8
3.1.4. Fertilité.....	8

4. Pathologies fréquentes de la prostate.....	8
4.1. Hypertrophie bénigne de la prostate (ou adénome prostatique).....	8
4.2. Prostatite.....	9
4.3. Cancer de la prostate.....	9

CHAPITRE 2 : Cancer de la prostate

1. Histoire naturelle du cancer.....	10
1.1. Cancer occulte (Prostatisme : Stade I).....	10
1.2. Cancer localisé (Extension locale).....	11
1.3. Cancer avancé (Extension via les gaines péri nerveuses, les capillaires lymphatiques et sanguins) : cancer métastatique.....	11
1.4. Extensions ganglionnaires.....	11
1.5. Extension hématogène.....	11
2. Epidémiologie.....	11
2.1. Incidence.....	11
2.2. Mortalité.....	11
2.3. Diagnostic.....	12
3. Facteurs de risque.....	12
3.1. Facteurs à risque établis.....	12
3.1.1. Age.....	12
3.1.2. Origine ethnique.....	12
3.1.3. Facteurs génétiques et héréditaires.....	13
3.1.4. Facteurs hormonaux.....	13
3.1.5. Facteurs immunologiques.....	13
3.2. Facteurs à risque probable.....	13
3.2.1. Facteurs environnementaux et profession.....	13
3.2.2. Facteurs nutritionnels et mode de vie.....	13
3.2.3. Tabac.....	14
3.2.4. Alcool.....	14
3.2.5. Facteurs métaboliques et obésité.....	14

4. Anatomopathologie.....	14
4.1. Etats précancéreux.....	15
4.2. Adénocarcinome.....	15
4.3. Variantes histologiques après adénocarcinome.....	15
4.3.1. Carcinome intraductal.....	15
4.3.2. Cancer de la prostate variante agressive.....	16
4.4. Classification anatomopathologique.....	16
4.4.1. Score de Gleason.....	16
4.4.2. Classification TNM.....	17
4.4.3. Classification d'AMICO.....	17
5. Symptômes.....	18
5.1. Cancer localement avancé.....	18
5.2. Cancer métastatique.....	18
6. Formes du cancer de la prostate.....	18
6.1. Forme sporadique.....	18
6.2. Forme familiale.....	19
6.3. Forme héréditaire.....	19

CHAPITRE 3 : Cancer de la prostate et génétique

1. Mutations germinales (Gènes de prédisposition génétique)	21
1.1. Gènes de susceptibilité à pénétrance élevée.....	21
1.1.1. <i>HOXB13</i>	21
1.1.2. <i>BRCA1 / BRCA2</i>	21
1.1.3. <i>CHEK2</i>	22
1.2. Gènes communs à faible pénétrance.....	22
2. Mutations somatiques.....	22
2.1. Altérations épigénétiques.....	22
2.1.1. Méthylation d'ADN.....	23
2.1.2. Modification des histones.....	23

2.1.3. Micro ARN.....	23
2.1.4. Protéines de remodelage de la chromatine.....	24
2.2. Réarrangements génomiques.....	24
2.2.1. Fusion des gènes « Chromoplexie »	24
2.2.2. Altérations du nombre de copie.....	25
3. Gène <i>TP53</i>	25
3.1. Famille du gène <i>TP53</i>	25
3.2. Description du gène <i>TP53</i>	25
3.3. Mutations du gène <i>TP53</i>	26
3.4. Polymorphismes du gène <i>TP53</i>	27
3.4.1. Polymorphisme <i>TP53</i> PIN3.....	28
4. Gène <i>MDM2</i>	29
4.1. Description du gène <i>MDM2</i>	29
4.2. Mutations du gène <i>MDM2</i>	32
4.3. Polymorphismes du gène <i>MDM2</i>	32
4.3.1. Polymorphisme Del1518.....	32

CHAPITRE 4 : Dépistage, Diagnostic et Traitement

1. Dépistage.....	34
1.1. Interrogatoire.....	34
1.2. Toucher rectal : examen rectal numérique (DRE).....	34
1.3. Test de PSA.....	34
1.4. Biopsie.....	35
1.5. Autres marqueurs.....	35
1.5.1. Marqueurs biologiques.....	35
1.5.2. Nomogrammes.....	35
2. Diagnostic (le bilan d'extension).....	35
2.1. Ecographie transrectale.....	36
2.2. Scanner ou TDM.....	36

2.3. IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).....	36
2.4. IRM prostatique multiparamétrique (IRM-mp).....	36
2.5. Scintigraphie osseuse.....	36
3. Traitement.....	37
3.1. Traitement du cancer localisé.....	37
3.1.1. Abstention-surveillance (Watchful Waiting)	37
3.1.2. Surveillance active (SA).....	37
3.1.3. Prostatectomie radicale.....	37
3.1.4. Thérapie focale.....	37
3.1.5. Physiothérapie.....	38
3.1.6. Radiothérapie.....	38
3.2. Traitement du cancer métastatique.....	38
3.2.1. Traitement hormonal (ADT de privation androgénique).....	38
3.2.2. Immunothérapie.....	38
3.3. Traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration...	38
3.3.1. Chimiothérapie.....	38
3.3.2. Radium-223.....	39
3.3.3. Hormonothérapie orale de deuxième génération.....	39
3.4. Autres traitements.....	39
3.5. Thérapie ciblant les protéines MDM2 et P53.....	39
3.6. Prise en charge du cancer de la prostate pendant la période du COVID 19.	39

Patients et méthodes

1. Type de l'étude.....	41
2. Patients et témoins.....	41
2.1. Critères d'inclusion.....	41
2.2. Critères d'exclusion.....	41
3. Méthodes.....	41
3.1. Prélèvement sanguin.....	41
3.2. Extraction d'ADN.....	42

3.2.1. Méthode d'extraction au NaCl.....	42
3.3. Génotypage des polymorphismes p1 del1518 du promoteur <i>MDM2</i> et PIN3 du <i>TP53</i>	42
3.3.1. Préparation du milieu réactionnel (mélange).....	42
3.3.2. PCR.....	43
3.4. Analyse statistique.....	46
3.4.1. Moyenne et écart type.....	46
3.4.2. Odds ratio (OR)	47
3.4.3. Intervalle de confiance.....	48
3.4.4. Choix de la <i>p-value</i>	48

Résultats et discussions

1. Etude statistique transversale.....	49
1.1. Age.....	49
1.2. Tabac.....	51
1.3. Antécédents familiaux.....	53
1.4. Profession.....	54
1.5. Taux de PSA total.....	55
1.6. Score de Gleason.....	56
2. Etude moléculaire cas-témoins des profils génotypiques et alléliques des polymorphismes del1518 du <i>MDM2</i> et PIN3 du <i>TP53</i>	58
2.1. Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme del1518 (rs3730485) du promoteur P1 du <i>MDM2</i>	58
2.2. Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme PIN3 (rs17878362) de l'intron 3 du <i>TP53</i>	61

Conclusion et perspectives	64
---	-----------

Références bibliographiques	66
--	-----------

Annexes

Résumés

Liste des abréviations

4Kscore :	4= PSA t+ PSA libre+PSA intact + peptidase 2 liée à la kallikréine humaine K= kallikréine
5sRNA :	ARN ribosomal 5S associé
ADT :	Androgen Deprivation Therapy
AKT :	AK strain Thymoma
APCa :	Anaplastic Prostate Carcinome
AR :	Androgene Receptor
ARF :	ADP-Ribosylation Factor
ATM :	Ataxia Telangiectasia Mutated
BARD1 :	BRCA1 Associated RING Domain 1
BET :	Bromure d'Éthidium
BRCA1 :	BReast CAncer 1
BRCA2 :	BReast CAncer 2
BRIP1 :	<i>BRCA1</i> -Interacting Protein 1
CaP :	Cancer de la Prostate
CDKN2A :	Cyclin Dependent Kinase inhibitor 2A
cfDNA :	Cell free DNA
CHEK2 :	CHEckpoint Kinase 2
CIN :	Chromosomic Instability
CNA :	Copie Number Aberration
COSMIC :	Catalogue of Somatic Mutations in Cancer
COVID-19 :	CoronaVirus Disease 2019
CPF :	Cancer Prostatique Familial
CpG :	Cytosine-phosphate-Guanine
CPRCm :	Cancer de la Prostate Résistant à la Castration métastatique
CTD :	C-Terminal Domain
DBD :	DNA Binding Domain

Del :	Délétion
DHT :	DiHydroTestostérone
DLX1 :	Distal-Less Homeobox 1
DRE :	Digital Rectal Examination
DSB :	<i>Double-Strand Breaks</i>
E3 :	Ubiquitine Ligase E3
EDTA :	Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid
EHS :	Etablissement Hospitalier Spécialisé
ERG :	ETS-Related Gene Er α : Estrogènes Receptor α
ETR :	Echographie TransRectale
FH :	Forme Hériditaire
FSp53 :	Fully Spliced p53
G84E :	Gly84Glu
GG5 :	Grade de Gleason 5
GPS :	Genomic Prostatic Score
GSTP1 :	Glutathione S-Transferase Pi 1
GWAS :	Genome Wide Association Study
HBP :	Hyperplasie Bénigne de la Prostate
HDM2 :	Human Double Minute 2
HGPIN :	High Grade PIN
HIFU :	High Intensity Focused Ultrasound
Hint1p53 :	Histidine triad NucleoTide-binding protein 1
HOXB13 :	HOmeoboX B13
HOXC6 :	HOmeoboX C6
HPC :	Hereditary Prostate Cancer
HPC1 :	Hereditary Prostate Cancer 1
HPCX :	Hereditary Prostate Cancer X-Linked
HRD :	Homologous Recombination Deficiency
IC :	Intervalle de Confiance

ILT :	Thermoablation Laser Interstitielle
INCa :	Institut national du cancer
Ins :	Insertion
IRE :	Electroporation irréversible
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
IRM-mp :	IRM multiparamétrique prostatique
IVS3 :	InterVening Sequence 3
L5 :	Protéine ribosomale L5
LGPIN :	Low Grade PIN
MDM2 :	Murine Double Minute 2
MDMX :	Murine Double Minute X
MGMT :	O ⁶ -Methylguanine DNA MethylTransferase
miARN :	Micro ARN
MLH1 :	MutL Homolog 1
MMR :	MisMatch Repair
MRE11A :	Meiotic REcombination 11 homolog A
MSH2 :	MutS Homolog 2
MSH6 :	MutS Homolog 6
MSR1 :	Macrophage Scavenger Receptor 1
MYC :	MyeloCytomatosis
NBN :	NiBriNe
NEPCa :	NeuroEndocrine Prostate Cancer
NKX3-1 :	NK3 homeoboX 1
OR :	Odds Ratio
p53I2:	Proteine 53 Intron 2
p53I4 :	Proteine 53 Intron 4
PAC :	Prostatic Acinar Carcinoma
PAcP:	Phosphatase Acide Prostatique
PALB2 :	Partner And Localizer of BRCA2"

PCA3 :	Prostate Cancer Antigen 3
PCaP :	Predisposing for Cancer of the Prostate
PDT :	PhotoDynamique Therapy
Phi :	Prostate Health Index
PI3K :	PhosphoInositide 3-Kinase
PIK3CA :	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase, Catalytic subunit Alpha
PIM :	Provirus Integration site for Moloney leukemia
PIN :	Prostatic Intraepithelial Neoplasia
PIN3 :	Polymorphism within Intron 3
PMS2 :	Postmeiotic Segregation Increased, <i>S. Cerevisiae</i> , 2
Protéinase K :	Proteinase Keratin
PSA :	Prostate Specific Antigen
PT :	Decipher test tissulaire
PTEN :	Phosphatase and TENsin homolog
pTNM :	Pathologie Tumeur Node Metastasis
P-value :	Probability Value
RAD51C :	RAD51 Paralog C
Rb :	RétinoBlastome
RE :	Response éléments
RFX6 :	Regulatory Factor X6
RING :	Really Interesting New Gene
RNASEL :	RiboNucleASE L
RP :	Prostatectomie Radicale
SA :	Surveillance Active
SDS :	Sodium Dodecyl Sulfate
SEN :	Signal d'Exportation Nucléaire
SFMA :	Stroma Fibro-Musculaire Antérieur
SG :	Score de Gleason
SLN :	Signal de Localisation Nucléaire

SNP :	Simple Nucleotide Polymorphisme
SP1 :	Specificity Protein 1
T2E :	<i>TMPRSS2:ERG</i>
TAD :	TransActivation Domain (TAD1/TAD2)
TBE :	Tris Borate EDTA
TDM :	TomoDensitoMétrie
TE :	Tris EDTA
<i>TMPRSS2</i> :	TransMembrane Protease Serine 2
TNM :	Tumor Node Metastasis
<i>TP53</i> :	Tumor protein P53
<i>TP63</i> :	Tumor protein P63
<i>TP73</i> :	Tumor protein P73
TRUS :	TransRectal UltraSound
TSG :	Tumeur Suppressor Gènes
TS-miARN :	Tumor Suppressor miARN
UTR :	Untranslated Transcribed Region
WHO/OMS :	Organisation Mondiale de la Santé / world health organisation
ZC :	Zone Centrale
ZP :	Zone Périphérique

Liste des figures

Figure 1 :	Schéma montrant l'anatomie zonale de la prostate selon McNeal.....	6
Figure 2 :	Schéma montrant les cellules de l'épithélium glandulaire prostatique.....	7
Figure 3 :	Schéma montrant la progression du CaP.....	16
Figure 4 :	Schéma montrant les grades histologiques du CaP.....	17
Figure 5 :	Schéma montrant la structure du gène <i>TP53</i> et de sa protéine.....	27
Figure 6 :	Schéma montrant la structure du gène <i>TP53</i> et la localisation du polymorphisme de duplication de l'intron 3 de 16 pb (rs17878362).....	28
Figure 7 :	Schéma montrant la structure du gène <i>MDM2</i> et de sa protéine.....	29
Figure 8 :	Schéma montrant l'interaction entre <i>TP53</i> et <i>MDM2</i>	31
Figure 9 :	Schéma montrant le contexte de séquence de point de rupture du promoteur P1 del1518 de <i>MDM2</i>	33
Figure 10 :	Diagramme d'électrophorèse du produit du PCR du polymorphisme I/D de 40 pb du gène <i>MDM2</i>	45
Figure 11 :	Diagramme d'électrophorèse du produit du PCR du polymorphisme I/D de 16 pb du gène <i>TP53</i>	46
Figure 12 :	Fréquences des fumeurs et des non-fumeurs chez les patients.....	52
Figure 13 :	Diagramme d'électrophorèse du produit PCR du polymorphisme I/D de 40 pb du gène <i>MDM2</i> résolu par électrophorèse sur gel d'agarose à 2%.....	59
Figure 14 :	Produits du PCR représentatifs résolus par électrophorèse sur gel d'agarose de 4%, pour détecter la présence ou l'absence du polymorphisme I/D de 16 pb du gène de la protéine tumorale p53.....	61

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Prise en charge de cancer de la prostate en période épidémique du COVID-19.....	40
Tableau 2 :	Composants du milieu réactionnel pour la PCR des gènes <i>MDM2</i> et <i>TP53</i>	43
Tableau 3 :	Séquences d'amorces sens (F) et anti sens (R) utilisées lors de la PCR des gènes <i>MDM2</i> et <i>TP53</i>	43
Tableau 4 :	Programmation des cycles de la PCR du gène <i>MDM2</i>	44
Tableau 5 :	Programmation des cycles de la PCR du gène <i>TP53</i>	45
Tableau 6 :	Tableau de contingence.....	47
Tableau 7 :	Répartition des patients selon l'âge.....	49
Tableau 8 :	Présentation des patients selon le statut tabagique.....	51
Tableau 9 :	Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux.....	53
Tableau 10 :	Répartition des patients selon la profession.....	54
Tableau 11 :	Répartition des patients selon le taux de PSA total.....	55
Tableau 12 :	Répartition des malades selon le score de Gleason.....	57
Tableau 13 :	Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 40 pb ins/del du <i>MDM2</i> chez les patients et les témoins.....	59
Tableau 14 :	Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 16 pb ins/del du <i>TP53</i> chez les patients et les témoins.....	62

« Cancer » est un terme utilisé pour désigner un ensemble d'affections génétiques (Barbieri et Rubin, 2015 ; Tchinda et al., 2018 ; Underwood, 2020) qui surviennent en raison d'une croissance anormale de cellules subissant des mutations sporadiques ou familiales (Shukla et al., 2019) conduisant à la destruction du tissu d'origine, local, régional, extension générale de la tumeur et le plus souvent à la mort de l'individu (Tchinda et al., 2018 ; Underwood, 2020). Elles sont extrêmement diversifiées, avec de nombreux types provenant de divers organes (Roszkowska et al., 2020) tel que le cancer de la prostate (CaP) ou adénocarcinome prostatique qui correspond à la transformation maligne (cancéreuse) des cellules du revêtement (épithélium) des glandes de la prostate (Abderrahman, 2017). Il est à 80% hormono-dépendant (hormono-sensible) et se développe initialement au sein de la prostate avant de franchir la capsule et d'envahir les organes de voisinage (Labouret, 2011).

Le cancer continue d'être une menace majeure pour la santé et la vie humaines, il représente la deuxième cause de décès dans le monde, tuant plus de 8 millions de personnes chaque année, représentant 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018, un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un homme sur huit et une femme sur 11 meurent de cette entité pathologique. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé à 43,8 millions. On s'attend à ce que l'incidence du cancer augmente de plus de 50% au cours des prochaines décennies (Centre International de Recherche sur le Cancer [CIRC], 2018 ; Cao et al., 2020 ; Underwood, 2020). Sa prévalence est caractérisée par une très forte disparité statistique, géographique et économique (David et Boinet, 2019).

En Algérie, le CaP était placé en 2016 d'après les registres du cancer au 4ème rang (Moqaddem et al., 2019) (après le cancer broncho-pulmonaire, le cancer colorectal et le cancer de la vessie). Il occupe en 2018 d'après les données de globocan, la 3ème place avec 2578 nouveaux cas (Medjani, 2019).

Le CaP est asymptomatique à un stade précoce et avec souvent une évolution indolente (Rawla, 2019). Il est révélé par le toucher rectal, le dosage de l'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA) et les biopsies (Ploussard, 2011). Ces outils de diagnostic permettent la classification de ce cancer selon le score de Gleason, la classification TNM et la classification D'AMICO (Lainé, 2015).

À ce jour, les facteurs de risque établis pour le CaP se limitent à l'âge, à l'ethnie, aux antécédents familiaux et à certains polymorphismes génétiques (Campi et al., 2019) comme ceux touchant le gène suppresseur de tumeur *TP53*, un régulateur crucial de l'apoptose et du cycle cellulaire et l'oncogène *MDM2* (Hashemi et al., 2017).

Ces deux gènes forment une boucle centrale dans la voie de suppression des tumeurs (Levine, 2020) où l'*MDM2* fonctionne comme un régulateur négatif clé du *TP53*, inhibant son activité transcriptionnelle et améliorant la dégradation protéolytique de sa protéine p53 (Hashemi et al., 2017). Cette boucle MDM2 – p53 qui est l'une des boucles les plus fortement connectées aux autres voies de signalisation dans la cellule (Levine, 2020), peut être perturbée par des surexpressions de MDM2 ou bien des mutations au niveau du *TP53*, ces altérations peuvent conduire à la perte de la régulation des voies de signalisation, ce qui permet l'initiation et la progression du CaP (Mendoza et al., 2014).

Les objectifs de cette étude sont de décrire le profil épidémiologique et génétique des patients atteints du Cap. Ce travail est subdivisé en deux parties :

- la première partie : une étude bibliographique dans laquelle nous présentons des notions générales sur le CaP (sur le plan épidémiologique, génétique, clinique, anatomopathologique).

- la deuxième partie : implique une étude statistique transversale pour examiner l'implication de certains facteurs dans la survenue du CaP d'une part, et d'autre part une étude moléculaire cas-témoins pour rechercher de possibles associations entre les polymorphismes PIN3 du gène *TP53*, del1518 du gène *MDM2* et la susceptibilité au CaP.

1. Anatomie de la prostate

La prostate est la glande exocrine secondaire la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Son atteinte compromet la fertilité, l'éjaculation et la miction. A la naissance la prostate est peu développée, et comme c'est une glande hormono-dépendante, son développement initial est stimulé par la testostérone des testicules fœtales mais elle reste incomplètement développée, ce n'est qu'à la puberté qu'elle commence à s'accroître sous dépendance androgénique, qui fait aussi grossir le pénis, les testicules et le scrotum (Haute autorité de santé [HAS], 2013 ; Saad et McCormack, 2015 ; Attabi, 2018 ; Mechtoune, 2019 ; Daouchi, 2019).

Elle est située sous la vessie, en avant du rectum et entourant la portion initiale de l'urètre, plus précisément, dans le compartiment sous-péritonéal entre le bassin, diaphragme et la cavité péritonéale, en arrière de la symphyse pubienne, antérieure au rectum entre les muscles élévateurs de l'anus de chaque côté, et inférieure à la vessie. Elle est entourée par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artères pudendales accessoires et plexus veineux de Santorini) (Bouhamdi, 2019 ; Boulhanna, 2019).

1.1. Configurations morphologiques externe

La prostate a la forme d'une châtaigne ou d'un cône aplati d'avant en arrière, à sommet inférieur, son axe est oblique en bas et en avant, elle est entourée d'une capsule et traversée de part en part par des canaux : l'urètre, qui la traverse en son centre dans le sens de la longueur et les canaux éjaculateurs qui la traversent de façon oblique et transversale. Elle mesure environ 3 cm en longueur et 4 cm en largeur pour une épaisseur de 2,5 cm, et 15 à 20 cm³ de volume et pèse entre 15 et 25 g à l'âge adulte, lorsqu'elle est saine (Taille, 2019 ; Ellouxe, 2019 ; Séma, 2019).

Sa couleur varie en fonction de son activité du gris blanchâtre au rose pâle voir, rouge. Elle est ferme au toucher rectal, la consistance de la prostate est souple, régulière et élastique, ses bords sont bien délimités et le sillon médian séparant les deux lobes latéraux est palpable (HAS, 2013 ; Ahlimine, 2017). Les faces se distinguent en : face antérieure, face postérieure, 2 faces latérales, une base en haut, et un sommet¹.

¹ <http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGH/Prostate.html>

1.2. Configurations morphologiques interne

Elle est traversée par l'urètre prostatique, par les deux conduits éjaculateurs formés chacun eux même, de l'union du conduit déférent et de la vésicule séminale. Ainsi que par l'utricule (reliquat diverticulaire embryonnaire). L'urètre prostatique la traverse verticalement. Il est médian et plus proche de la face antérieure (Cheikh, 2019 ; Halaouate, 2019).

La prostate possède également deux sphincters musculaires : un **sphincter interne** qui par son tonicité empêche l'écoulement spontané de l'urine provenant de la vessie et un **sphincter externe** responsable de l'acte volontaire de la miction².

1.3. Anatomie zonale

Bien qu'étant macroscopiquement homogène, la prostate qui est une glande unique, non appariée en partie glandulaire et en partie fibro-musculaire comporte plusieurs zones. La classification de ces zones fusionnées qui se distinguent par leur anatomie, histologie, origines embryologiques et leur sensibilité aux troubles pathologiques, diffère selon les auteurs (Lee et al., 2011 ; Ittmann, 2018 ; Cox et al., 2019 ; El-Adioui, 2019 ; Sklinda et al., 2019).

C'était McNeal (1981) qui a d'abord identifié l'anatomie zonale de la prostate. Il existe selon ce model orienté vers la chirurgie cinq zones anatomiques. Deux sont fibro-musculaires et trois sont glandulaires : périphérique, centrale et de transition (Giles, 2017 ; El-Adioui, 2019).

1.3.1. Zone centrale (ZC)

La zone centrale qui est dérivée du canal de Wolf est située à la base de la prostate entre les zones périphériques et de transition. Elle forme la majeure partie de la base prostatique, elle constitue 25% de la masse glandulaire prostatique (Lee et al., 2011 ; Halaouate, 2019 ; Sklinda et al., 2019; Tahiri, 2019). Seulement 1 à 5% des adénocarcinomes surviennent dans la ZC, bien qu'elle puisse être infiltrée par des tumeurs provenant de la zone périphérique (ZP) (Kapur et al., 2019). Par contre, elle donne naissance aux processus inflammatoires (Cheikh, 2019) et elle joue un rôle important dans le développement de l'hypertrophie bénigne de la prostate car c'est surtout cette portion qui se développe après l'âge de 40 ans chez l'homme (Bouhamdi, 2019).

² www.med.univ-montp1.fr

1.3.2. Zone périphérique (ZP)

La zone périphérique (ZP) qui occupe environ 75% du tissu glandulaire (El-Adioui, 2019) est située à l'extérieur de la région postérieure de la zone centrale, et ces canaux s'étendent de l'urètre en dessous de l'intersection des canaux éjaculateurs, elle constitue par conséquent une petite partie seulement de la base prostatique mais essentiellement l'intégralité de l'apex prostatique. Cette zone est accessible aux ponctions biopsiques et est le lieu privilégié de l'émergence de cancers (70% des cancers) et de la plupart des prostatites (Daouchi, 2019 ; Ellouxe, 2019 ; Ricke et al., 2018).

1.3.3. Zone de transition

La zone de transition dérivée du canal de Wolf est la section la plus interne de la prostate entourant l'urètre prostatique proximal. Elle est constituée de deux lobes regroupant 5% de la masse prostatique (Daouchi, 2019) et 10% du tissu glandulaire (Nehikhare et al., 2017). Chez la majorité des hommes âgés, la zone de transition est considérablement agrandie par l'hyperplasie bénigne de la prostate, elle est le siège de 20% des cancers (El-Adioui, 2019) parce qu'elle a des origines embryologiques similaires à la ZP (Lee et al, 2011 ; Ittmann, 2018 ; Sklinda et al., 2019 ; Colls et Buxeraud, 2020).

1.3.4. Zone fibro-musculaire antérieure

C'est la région de la prostate la plus proche de l'abdomen. Située en avant de l'urètre prostatique, elle occupe 30% de la prostate (El-Adioui, 2019). Elle est constituée de fibres musculaires lisses, dépourvue de composants glandulaires et est utile au déclenchement de l'éjaculation et de la miction. Cette zone peut être remplacée par du tissu glandulaire dans l'élargissement adénomateux de la prostate. Cependant, elle est rarement envahie par un carcinome (Bouhamdi, 2019 ; Cox et al., 2019 ; Kapur et al., 2019 ; Colls et Buxeraud, 2020).

1.3.5. Zone des glandes péri-urétrales

Elle donne naissance au lobe médian et se situe dans la paroi musculaire lisse de l'urètre. Elle représente moins de 1% du tissu prostatique (El-Adioui, 2019).

Cette description anatomique détaillée de la prostate peut être simplifiée en décrivant une zone interne (zone de transition) et une zone externe (zone centrale et périphérique) (Colls et Buxeraud, 2020).

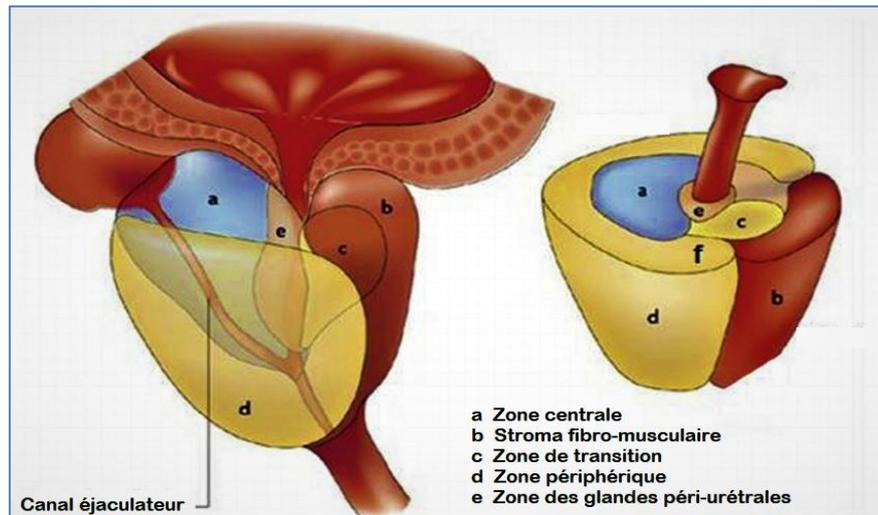


Figure 1 : Schéma montrant l'anatomie zonale de la prostate selon McNeal (Warnier, 2013).

2. Histologie

L'architecture histologique de la prostate qui est différente selon les zones anatomiques identifie la prostate comme étant un organe musculo-glandulaire, composé en volume, d'environ 30% de cavité représentée par 30 à 50 conduits ramifiés tapissés d'une cinquantaine de glandes tubulo-alvéolaires logées dans un stroma conjonctif riche en fibres musculaires lisses, en fibres élastiques, en vaisseaux et en nerfs, ces conduits s'ouvrent dans l'urètre prostatique (Cornu et Cussenot, 2011 ; Giles, 2017 ; Fassi, 2019 ; Mechtoune, 2019).

Aucun tissu adipeux n'est présent dans la prostate (Ittmann, 2018). Ses éléments glandulaires représentant 30% du volume prostatique et ses éléments stromaux sont d'un côté séparés par une membrane basale (Cornu et Cussenot, 2011 ; Nkuigoua-Tchakounte, 2018) et de l'autre côté étroitement fusionnés dans une pseudo capsule (Lee et al., 2011) qu'elle s'agit du tissu conjonctif dense riche en fibres musculaires lisses circulaires qui sont en continuité avec les fibres du stroma fibro-élastique. En plus de la capsule, la prostate est composée de l'épithélium prostatique, séparé du stroma prostatique (Ait Ghazi, 2018 ; Boulhanna, 2019 ; Cheikh, 2019).

2.1. Epithélium glandulaire

L'épithélium glandulaire de la prostate humaine est composé d'acini et de canaux. La grande majorité des cancers de la prostate (CaPs) prend naissance au niveau des structures glandulaires acineuses ou des canaux (Boulid, 2017 ; Ittmann, 2018).

2.2. Stroma prostatique

Le stroma prostatique séparé de l'épithélium par la membrane basale est fibromusculaire caractérisé par la présence des faisceaux musculaires lisses entremêlés du tissu conjonctif et de fibroblastes, avec des cellules endothéliales, des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques, des nerfs, des cellules adipeuses, des cellules immunitaires circulantes et des cellules souches mésenchymateuses dérivées des os (Cornu et Cussenot, 2011 ; Attabi, 2018 ; Gauntner et Prins, 2018 ; Ittmann, 2018).

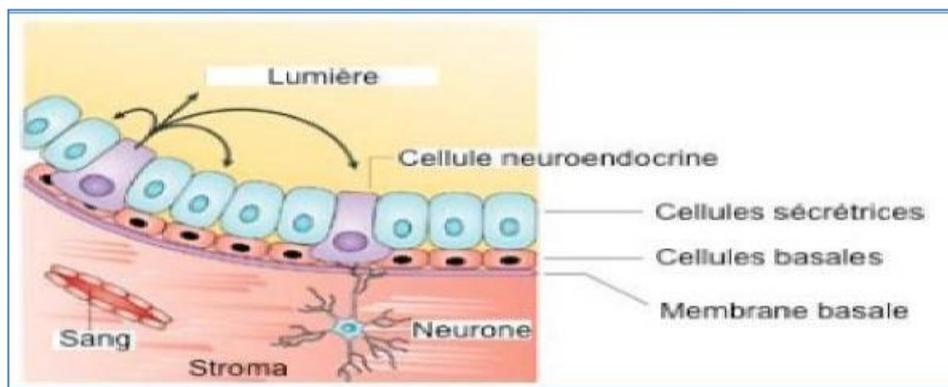


Figure 2 : Schéma montrant les cellules de l'épithélium glandulaire prostatique (Dayon, 2008).

3. Physiologie

La prostate adulte est une glande reproductrice accessoire ; elle reste l'un des organes les moins connus du corps humain. Sa fonction repose sur sa composition à la fois de tissu glandulaire et fibro-musculaire. Son tissu glandulaire contribue à une fonction de reproduction par sa production et sa sécrétion de liquide prostatique (Costello et Franklin, 2016 ; Farrant et Page, 2018 ; Séma, 2019 ; Vickman et al., 2019) qui est un liquide alcalin (pH=6,5) (en raison de la présence de citrate à de fortes concentrations) contenant des protéines et des électrolytes (notamment le zinc et le citrate), il contribue jusqu'à 30% du volume de sperme (Achegri, 2016 ; Giles, 2017 ; Nehikhare et al., 2017 ; Vickman et al., 2019).

3.1. Fonctions de la prostate

3.1.1. Sécrétion

Les sécrétions prostatiques participent à la formation du sperme, et sont de deux types : protéiques et non protéiques (acide citrique, cholestérol, électrolytes (Zinc)) (Kuhn et Sibert,

2002 ; Dlimi, 2019). Les protéines telles que la phosphatase acide prostatique (PACP), la microséminoprotéine b et l'antigène spécifique de la prostate (PSA) (une glycoprotéine produite uniquement par les cellules épithéliales de la prostate) aident à prévenir l'auto-agglutination du sperme (Gauntner et Prins, 2018 ; Meyomo, 2019 ; Vickman et al., 2019) et les protéases qui servent à la liquéfaction de l'éjaculat et de la spermine³.

3.1.2. Ejaculation

L'éjaculation correspond à l'expulsion du sperme par le pénis. Elle se déroule classiquement en deux phases : une phase d'émission et une phase d'expulsion⁴.

3.1.3. Miction

La prostate joue un rôle actif dans la miction par la levée active de la résistance importante qu'elle constitue, facilitant ainsi la miction.

3.1.4. Fertilité

La prostate assure un rôle complémentaire dans la fertilité en modifiant le pH trop basique des sécrétions séminales, qui pourrait de ce fait, nuire à la mobilité des spermatozoïdes. Son rôle s'exprime également au niveau de la glaire cervicale pour faciliter la pénétration des spermatozoïdes (Dlimi, 2019).

4. Pathologies fréquentes de la prostate

4.1. Hypertrophie bénigne de la prostate (ou adénome prostatique)

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), également appelée adénomyofibrome prostatique, se définit par une augmentation progressive du volume de la prostate (Bonnaure-Sorbier, 2020), elle est due à une augmentation du nombre de cellules plutôt qu'à une hypertrophie (augmentation de la taille des cellules) de l'expansion glandulaire et/ou tissu stromal (Vickman et al., 2019). Ce trouble est considéré comme la tumeur bénigne la plus courante chez les hommes vieillissants (Langan, 2019), elle touche 80% des hommes entre 80 et 89 ans, sa fréquence a augmenté en même temps que l'espérance de vie, alors qu'aucun cas ne se déclare avant 30 ans (Chughtai et al., 2016 ; Bonnaure-Sorbier, 2020). L'HBP est le résultat d'une hyperplasie de la zone de transition de la prostate (Farrant et Page, 2018).

³ <http://www.embryology.ch/francais/dbefruchtung/bereitstell04.html>

⁴ <https://sante.lefigaro.fr/article/les-secrets-des-hommes-multi-orgasmiques/>

4.2. Prostatite

La prostatite est un terme utilisé pour décrire l'inflammation ou l'infection de la glande prostatique. Il s'agit d'un dilemme diagnostique car elle peut être asymptomatique, associée ou non à des taux élevés de PSA ou regroupe un ensemble disparate de troubles et de symptômes urinaires majoritairement irritatifs ou obstructifs tels que la fièvre, l'impériosité mictionnelle, la pollakiurie, les brûlures mictionnelles ou les douleurs sus-pubiennes. Elle touche environ 10% des hommes de tous âges (Pluta et al., 2012 ; Kyriazis et al., 2014 Dlimi, 2019 ; Coudert et Daulhac-Terrail, 2020 ; Guimaraes et al., 2020).

La prostatite est une condition hétérogène avec 4 catégories établies par les National Institutes of Health et classées sur la base des examens cliniques et de la présence ou non de signes d'infection : la prostatite bactérienne aiguë, la prostatite bactérienne chronique, les prostatites chroniques et la prostatite inflammatoire asymptomatique (Coudert et Daulhac-Terrail, 2020 ; Guimaraes et al., 2020).

4.3. Cancer de la prostate

Le CaP sera traité dans le chapitre suivant.

Le cancer de la prostate (CaP) se développe à partir d'une cellule prostatique initialement normale qui se transforme suite à une mutation puis elle se prolifère de manière anarchique, cette prolifération peut avoir pour effet une diffusion de la tumeur dans d'autres organes, on parle alors de métastase cancéreuse (HAS, 2010 ; Nwatsok et al., 2018).

Le CaP est un cancer non cutané et ostéophile. Il s'agit presque toujours d'un adénocarcinome (90%) hormono-dépendant, qui se développe d'une prolifération épithéliale dans la lumière des canaux et des gros acini, à l'origine d'une stratification des cellules sécrétoires (adénocarcinome prostatique ou PAC : Prostatic Acinar Carcinoma) (Baldi et al., 2008 ; Institut national du cancer [INCa], 2016 ; Coulibaly, 2018) ; Il est le résultat d'une succession d'altérations génétiques, de modifications des interactions épithélium-mésenchyme et d'activation des voies de signalisation, notamment celles qui impliquent les facteurs de croissance qui provoquent un fort avantage prolifératif ainsi qu'un déficit d'apoptose dans ce compartiment cellulaire (Loubeau, 2012 ; Delongchamps, 2013 ; Nwatsok et al., 2018 ; Kohaar et al., 2019).

Il existe huit variantes histologiques de l'adénocarcinome de la prostate : atrophique, pseudo hyperplasique, micro cystique, glande mousseuse, mucineuse (colloïdale), cellule chevalière, cellule géante pléomorphe et variante sarcomatoïde (Szymańska et Hainaut, 2019).

1. Histoire naturelle du cancer

Le CaP est un cancer dont l'histoire naturelle a été décrite de longue date. Le passage de la phase d'hormono-sensibilité à la phase de résistance à la castration peut être plus ou moins rapide selon la charge tumorale, le plus souvent plusieurs années, voire plusieurs décennies dans les formes localisées ou les rechutes biologiques isolées, mais seulement 1 an environ chez les patients présentant des métastases (Nadoua, 2018).

Ce cancer évolue selon plusieurs stades qui dépendent de trois facteurs : la taille de la tumeur, la localisation de la tumeur (dans la prostate ou en dehors de la prostate) et si la tumeur se propage hors de la prostate (Ahlimine, 2017).

1.1. Cancer occulte (Prostatisme : Stade I)

Le prostatisme représente le stade de début, mais ne présume en rien du volume de l'adénome qui peut être déjà important, il est d'une durée très courte correspond à un évènement ponctuel qui ne modifie pas le phénotype des cellules épithéliales. A cette phase,

le cancer est appelé cancer occulte ou latent, il est localisé sans extension au-delà de la capsule prostatique (Loubeau, 2012 ; Abraham, 2013 ; Boulhanna, 2019 ; Cheikh, 2019).

1.2. Cancer localisé (Extension locale)

La deuxième phase est caractérisée par un cancer intra-capsulaire qui reste circonscrit et confiné à la prostate, sans envahissement ganglionnaire ou métastatique à distance (HAS, 2013 ; Boulhanna, 2019 ; Tahiri, 2019).

1.3. Cancer avancé (Extension via les gaines péri nerveuses, les capillaires lymphatiques et sanguins) : cancer métastatique

La troisième phase correspond à un cancer avancé localement ou à distance. A ce stade, les différentes phases de l'évolution du CaP sont étroitement liées à la réponse et à l'échappement aux divers traitements (Gichtenaere, 2015 ; Ahlimine, 2017).

1.4. Extensions ganglionnaires

Elles traduisent le caractère lymphophile de ce cancer avec un premier relais vers les ganglions du petit bassin (obturateur et iliaque), puis plus haut, vers les ganglions autour de l'aorte, de la veine cave.

1.5. Extension hématogène

Elles se font en général de manière concomitante aux atteintes ganglionnaires. Ces métastases par voie vasculaire ont un site préférentiel : l'os. Les métastases osseuses représentent plus de 90% des métastases à distance (Cheikh, 2019).

2. Epidémiologie

2.1. Incidence

Le CaP a l'un des taux d'incidence et de prévalence les plus élevés de tous les cancers au monde, environ 1 600 000 cas par an, c'est la tumeur maligne la plus fréquente chez les hommes dans le monde, et vient juste après le cancer du poumon en tant que cancer non cutané. Son incidence croissante s'explique par l'augmentation de l'espérance de vie et l'amélioration des techniques de dépistage. Néanmoins, elle a largement diminué dans le monde au cours des 5 dernières années (Tchinda et al., 2018 ; Wang et al., 2018 ; Rawla, 2019 ; Nyame et Gore, 2020 ; Wei et al., 2020).

2.2. Mortalité

Le CaP est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde (Kohaar et al., 2019), il se situe au cinquième rang des décès par cancer tous sexes confondus, et représente

7,5% de l'ensemble de ces décès. Il se situe au troisième rang, et représente 3,8% des décès causés par le cancer chez les hommes, avec plus de 300 000 décès par an (Rozet et al., 2018 ; Shen et al., 2020 ; Wei al., 2020).

Le taux de mortalité augmente avec l'âge, plus de trois quarts des décès surviennent après 75 ans. L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence puisqu'on observe sa baisse régulière depuis la fin des années 1990 (de 18/100 000 en 1990 à 10,5/100 000 en 2011 (Rozet et al., 2018).

2.3. Diagnostic

Plus de 600 000 nouveaux cas du CaP sont diagnostiqués chaque année (Tchinda et al., 2018), avec environ 1,1 million de diagnostics dans le monde en 2012, représentant 15% de tous les cancers diagnostiqués (Mottet et al., 2019).

3. Facteurs de risque

Les causes du CaP ne sont pas encore bien comprises complètement, mais les chercheurs ont évoqué plusieurs agents qui sont une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux qui expliquerait les variations ethniques et géographiques de l'incidence de la maladie (American Cancer Society [ACS], 2015 ; El-Alaoui, 2016).

3.1. Facteurs à risque établis

3.1.1. Age

C'est le facteur de risque le plus important (El-Jirari, 2018). Il est fortement associé au risque du CaP total (Pernar et al., 2018). Le CaP est associé au vieillissement. En général, Sa prévalence augmente avec l'âge, il est très rare chez les hommes de moins de 40 ans et affecte les hommes de plus de 50 ans (ACS, 2015 ; Saad et McCormack, 2015).

3.1.2. Origine ethnique

Il existe des différences frappantes dans l'incidence et la mortalité par CaP entre les groupes ethniques. Son incidence est de 1,6 fois plus élevée chez les hommes afro-américains, caribéens, jamaïcains d'origine africaine et ceux d'origine afro-antillaise que chez les hommes d'autres éthenies (ACS, 2015 ; Meyomo, 2019) tels que les habitants des îles d'Asie/ du pacifique, des indiens d'Amérique / d'Alaska et des hommes hispaniques, les CaPs agressifs sont relativement plus fréquents chez les hommes noirs qui développent un CaP à un âge plus jeune que la population masculine générale (Pernar et al., 2018 ; De Santis et al., 2019).

3.1.3. Facteurs génétiques et héréditaires

L'histoire familiale positive est un facteur de risque important pour le développement futur du CaP. Ces antécédents familiaux du CaP ont toujours été associés à un risque accru qui varie de 1,6 à 11 selon le nombre d'apparentés atteints, du degré de parenté et de l'âge auquel ils ont été diagnostiqués (El-Ghazaoui, 2016 ; Randazzo et al., 2016 ; Moreira et Abern, 2018 ; Mechtoune, 2019).

Le risque du CaP est doublé lorsque le père ou le frère sont atteints alors qu'il est de 5 fois plus élevé lorsque plus de 2 parents au premier degré reçoivent un diagnostic de cancer et cela est vrai qu'il s'agisse de parents de la famille maternelle ou paternelle (Saad et McCormack, 2015 ; Moreira et Abern, 2018).

3.1.4. Facteurs hormonaux

Le CaP a la particularité d'être hormono-dépendant, dans 80% des cas, les facteurs hormonaux ont été logiquement suspectés compte tenu des interactions étroites entre les androgènes d'une part et la prostate normale ou le CaP d'autre part (Ait Ghazi, 2018 ; Mechtoune, 2019 ; Medjani, 2019).

3.1.5. Facteurs immunologiques

L'âge avancé et le liquide séminal ont un effet dépresseur sur l'immunité tumorale. Les stimuli immunologiques catalyseurs et inhibiteurs sont alors à la base du développement et de la prolifération tumorale (Coulibaly, 2018).

3.2. Facteurs à risque probable

3.2.1. Facteurs environnementaux et profession

Le CaP est une pathologie multifactorielle survenant sous l'influence de l'exposition à des facteurs environnementaux. Cette exposition est liée majoritairement aux professions, ce qui suggère qu'il existe des éventuelles associations entre les groupes professionnels, industriels, les expositions spécifiques et le CaP, ceux-ci inclus les pompiers par exposition à des substances toxiques, les travailleurs de la production de caoutchouc, les agriculteurs et les ouvriers d'usines de production de pesticides (ACS, 2015 ; Sritharan et al., 2017 ; Attabi, 2018 ; El-Jirari, 2018).

3.2.2. Facteurs nutritionnels et mode de vie

Un régime alimentaire hautement calorique, riche en protéines, graisses saturées d'origine animale et de produits laitiers avec des quantités importantes peut favoriser la survenue du CaP après leur conversion en androgènes. L'augmentation du risque du CaP peut

être dû à la consommation de la viande rouge cuite à haute température par formation d'amine aromatique hétérocyclique et des carcinogènes polycycliques d'hydrocarbures aromatiques (Netto et al., 2017 ; Attabi, 2018 ; Campi et al., 2019).

Des associations ont été observées avec l'absence d'activité physique et le niveau d'éducation où le statut socio-économique varie selon les pays (Solène, 2019).

3.2.3. Tabac

L'association entre le tabagisme et CaP reste un sujet de débat, il ne semble pas être associé à l'incidence globale du CaP mais plutôt à une maladie plus agressive au diagnostic et à un risque plus élevé de mortalité par ce cancer. Cette association pourra avoir une base biologique qui est la fumée de cigarette connue pour contenir plusieurs cancérogènes et une base hormonale présentée par l'augmentation des taux d'androstérone et de testostérone circulants chez les fumeurs ce qui peut contribuer à la progression du cancer (Huncharek et al., 2010 ; Kenfield et al., 2011 ; Rieken et al., 2015 ; Malik et al., 2018 ; Wilson et Mucci, 2019).

3.2.4. Alcool

Les examens concluent généralement qu'il n'y a pas d'association entre une consommation d'alcool faible à modérée et le CaP, mais ne peuvent exclure la possibilité d'une association avec une consommation excessive d'alcool (Giles, 2017).

3.2.5. Facteurs métaboliques et obésité

La plupart des études n'ont pas révélé que l'obésité est liée à un risque plus élevé de développer un CaP dans l'ensemble mais plutôt au développement d'un cancer plus agressif et à un risque accru de mortalité par une influence précoce sur la cancérogenèse prostatique et des changements dans plusieurs niveaux hormonaux et des facteurs de croissance (ACS, 2015 ; Sierra et al., 2016 ; Campi et al., 2019).

4. Anatomopathologie

Le CaP primitif peut se présenter comme une maladie multifocale ou montrer une hétérogénéité au sein d'un même nodule tumoral. Depuis plus d'une cinquantaine d'années, de nombreuses publications ont établi une étroite corrélation entre la différenciation histomorphologique des CaPs et leur potentiel de malignité (Cyrta et al., 2017 ; Diakité et al., 2019).

Le CaP présente plusieurs formes : de rares néoplasmes malins dans la prostate tels que les néoplasmes mésenchymateux malins (**sarcomes**) et les néoplasmes hémato-lymphoïdes (**lymphomes**) de la prostate (néoplasmes non épithéliaux). Les adénocarcinomes acineux qui présentent la forme la plus fréquente (90%) de ce cancer, se développent à partir des cellules luminales (Xin, 2019) sécrétantes des glandes prostatiques. Ce type est multiple par son spectre de différenciation, allant du tissu bien différencié à très peu différencié agressif (Humphrey, 2017 ; Diakité et al., 2019 ; Lefrancq, 2019).

4.1. Etats précancéreux

Il s'agit de lésions de néoplasie intra-épithélial prostatique (PIN), de haut grade présentant un risque potentiel de transformation en adénocarcinome. Elle a été décrite pour la première fois dans les années 1960 par McNeal sous le nom de « dysplasie intraductale ». Ces lésions sont caractérisées par une prolifération des cellules épithéliales bordant les canaux et les acini, ces cellules ayant des anomalies cyto-nucléaires (Haddache, 2019).

En fonction du degré d'atypie, le PIN peut être classé en PIN de bas grade (LGPIN) et de haut grade (HGPN) (Shah et Zhou, 2019).

4.2. Adénocarcinome

C'est le type histologique le plus fréquent, il s'agit d'une tumeur épithéliale qui se développe à partir des acini, il peut prendre différentes formes, en fonction de son site d'origine dans la prostate et de sa différenciation histologique. Il se localise préférentiellement au niveau de la zone périphérique dans 70% des cas, 10% dans la zone centrale et 20% dans la zone de transition. Mais il est admis que le cancer est multifocal dans 85% des cas (Troussi, 2018 ; Medjani, 2019).

4.3. Variantes histologiques après adénocarcinome

4.3.1. Carcinome intraductal

Le carcinome intraductal de la prostate est défini comme une prolifération épithéliale néoplasique intra-acinaire et/ou intraductale qui remplit les grands acini et les canaux prostatiques, avec préservation des cellules basales et avec formation de motifs cribriformes solides ou denses, ou un motif lâche ou micropapillaire. Les principales considérations diagnostiques différentielles sont : la néoplasie prostatique intra-épithéliale de haut grade (PIN) et l'adénocarcinome acineux prostatique de haut grade (Watts et al., 2013 ; Miyai et al., 2014 ; Epstein et al., 2016 ; Wobker et Epstein., 2016).

4.3.2. Cancer de la prostate variante agressive

Ces tumeurs agressives ont été appelées « Cancer ou carcinome de la prostate anaplasique » (APCa) et « cancer neuroendocrinien de la prostate » (NEPCa). Morphologiquement, l'APCa est constitué de feuilles solides de cellules dépourvues de pléomorphisme. Les cellules forment de petits nids, et se développent sous la muqueuse urothéliale (Montironi et al., 2020).

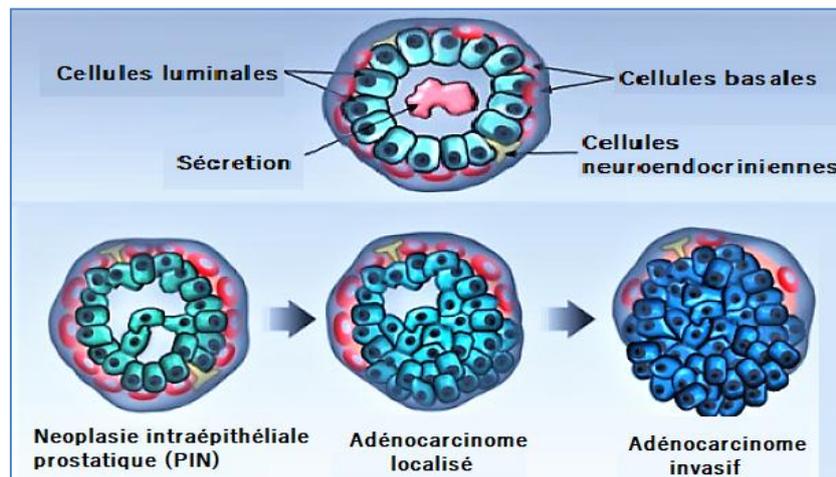


Figure 3 : Schéma montrant la progression du CaP (Montironi et al., 2020).

4.4. Classification anatomopathologique

4.4.1. Score de Gleason

Le système de notation Gleason est la classification histologique la plus couramment utilisée depuis plus de 50 ans, c'est le prédicteur corrélatif le plus fort de la récurrence du CaP et le marqueur pronostique le plus puissant de l'issue de la maladie. Il permet de : pronostiquer, décrire le degré d'agressivité, de guider le traitement des patients et d'évaluer la probabilité de propagation d'une tumeur de la prostate, en comparant la structure du tissu tumoral avec le tissu prostatique normal. Ce système comporte 5 grades architecturaux allant de 1 (risque faible) à 5 (risque élevé), dont la somme définit 9 scores de 2 à 10 (Annexe 1) (Sidi Brahim, 2017 ; Benhalla, 2018 ; Rozet et al., 2018; Srigley et al., 2019 ; Bulten et al., 2020).

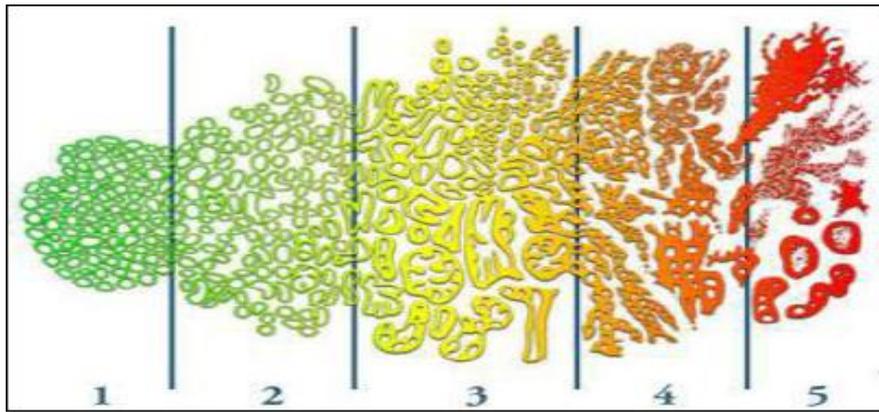


Figure 4 : Schéma montrant les grades histologiques du CaP (Al Nakouzi, 2011).

4.4.2. Classification TNM

Le système de stadification des nœuds tumoraux (Tumor Node Metastasis = TNM) est reconnu dans le monde entier depuis des décennies comme la référence en matière de stadification des cancers pour : la classification et l'évaluation du stade tumoral, le pronostic, la gestion, le registre de données des essais cliniques et la recherche (Lainé, 2015).

Les classifications subissent une évolution selon l'état de la tumeur, le volume et l'étendue du cancer en attribuant un numéro et/ou une lettre à chacun de ses composants : tumeur primitive (T), présence ou absence de lymphadénopathie régionale (N pour nodes), et présence ou absence de métastases (M pour Metastasis) en fonction des résultats de l'examen clinique et des examens radiologiques et histologiques (Salomon et al., 2010 ; Compérat et al., 2019 ; Magnetta et al., 2020). Les CaPs sont classés en 4 stades en fonction de cette classification : localisé (stade T1 /T2) ; localement avancé (stade T3 /T4 N0, M0) ; avec atteinte ganglionnaire pelvienne (stade N1, M0) et métastatique (stade M1) (**Annexe 2**) (Lainé, 2015).

4.4.3. Classification d'AMICO

le score de Gleason, associé au stade clinique et au dosage du taux de PSA, permet de définir une classification dite d'Amico permettant de distinguer 3 groupes à risque pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle (Salomon et al., 2010 ; Salomon, 2014).

- **Faible risque :** PSA \leq à 10 ng/ml, et score de Gleason \leq à 6, et stade clinique T1c ou T2a.

- **Risque intermédiaire :** PSA entre 10 et 20 ng/ml, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b.

- **Risque élevé** : PSA > 20 ng/ml, ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c (Saoudi, 2019).

5. Symptômes

Le CaP précoce est généralement asymptomatique, les signes et symptômes apparaissent souvent lorsque la tumeur se développe (Moreira et Abern, 2018 ; Leslie et al., 2019).

5.1. Cancer localement avancé

Il peut être responsable de signes aspécifiques comme les troubles urinaires irritatifs ou obstructifs, signes d'un envahissement trigonal par le CaP, et qui regroupent : la pollakiurie, l'impériosité urinaire, la dysurie, la rétention urinaire, les brûlures mictionnelles, l'hématurie, l'hémospemie et des éjaculations douloureuses ou des troubles de l'érection.

5.2. Cancer métastatique

Il se manifeste avec une altération de l'état général, une perte de poids, une asthénie inexplicquée, des douleurs osseuses rebelles (en particulier au niveau des vertèbres lombaires, des hanches ou du dos) et des signes neurologiques (paresthésie, déficit musculaire des jambes, un syndrome de la queue-de-cheval) faisant évoquer une compression médullaire par des métastases rachidiennes (HAS, 2013 ; El-Adioui, 2019).

6. Formes du cancer de la prostate

Selon l'histoire familiale, un CaP peut survenir sous trois formes : sporadique, familiale, et héréditaire (Halaouate, 2019).

6.1. Forme sporadique

La forme sporadique, avec un seul cas du CaP dans la famille est la forme la plus répandue avec plus de 85% de tous les CaPs. Elle se produit au hasard dans la population suite à l'endommagement de l'ADN par une exposition extérieure ambiante et l'acquisition des mutations somatiques génétiques et/ou épigénétiques (Cormier, 2002 ; Kral et al., 2011 ; Alvarez-Cubero et al., 2013, 2017 ; Kgatle et al., 2016 ; Reis et al., 2016 ; Renard-Penna, s2016 ; Nkuigoua-Tchakounte, 2018 ; Abumsimir et Ennaji, 2019).

6.2. Forme familiale

Le CaP est l'un des cancers les plus héréditaires. Il se distingue du cancer sporadique par une apparition plus précoce, un regroupement familial, une transmission autosomique dominante et une multifocalité (Gandhi et al., 2018 ; Wu et al., 2018).

La forme familiale du CaP (CPF) est décrite pour la première fois dans les années 1950, elle est censée être une forme différente de la maladie plus agressive que celle observée dans la population générale, elle se caractérise par un regroupement imprévisible du CaP dans les familles, et se définit comme la forme avec soit ; deux cas du CaP chez des apparentés du premier degré (père, frère) ou un parent du premier degré et deux parents du second degré (grand père, oncle) diagnostiqués à tout âge (Giri et Beebe-Dimmer, 2016 ; Lynch et al., 2016 ; Reis et al., 2016 ; Grozescu et Popa, 2017 ; Beebe-Dimmer et al., 2020). Son risque varie selon :

- le nombre de parents affectés (le risque relatif serait de 2 pour deux parents atteints et varierait de 5 à 11 pour plus de deux parents atteints).

- le statut de proches parents (un risque plus élevé pour les hommes dont les frères sont affectés que pour les hommes dont les pères sont affectés et pour les parents au premier degré que pour les parents au deuxième degré).

- l'âge de diagnostic qui est inversement lié à l'âge auquel le diagnostic a été diagnostiqué chez ces parents (Giri et Beebe-Dimmer, 2016 ; Zhen et al., 2018 ; Heidegger et al., 2019 ; Beebe-Dimmer et al., 2020).

Cette forme représentative de 20% des CaPs (Halaouate, 2019) a une prédisposition génétique polygénique (multifactorielle) impliquant des mutations germinales sur des gènes partagés ayant chacune un petit effet cumulatif sur le risque, et/ou à des mutations somatiques causées par des habitudes de vie communes et des expositions à certains cancérigènes environnementaux (Cormier, 2002 ; Renard-Penna, 2016 ; Alvarez-Cubero et al., 2017 ; Rawla, 2019).

6.3. Forme héréditaire

Le CaP héréditaire (HPC) est un sous-groupe du CaP familial avec une probabilité de prédisposition génétique (Thalgott et al., 2018). C'est une forme rare avec moins de 5% des CaPs (Renard-Penna, 2016) (environ 2,6% de tous les patients CaP et 11,5% des patients atteints de FH sont considérés comme ayant HPC) (Thalgott et al., 2018), caractérisée par de fortes grappes et une apparition précoce du cancer (Reis et al., 2016).

Les critères cliniques de reconnaissance de cette forme sont ceux de Hopkins, c'est-à-dire ≥ 3 parents au premier degré affectés (père ou frère), parents affectés dans trois générations successives, ou ≥ 2 parents affectés à 55 ans ou plus jeunes (Jiang et Zawacka-Pankau, 2020). Elle se relève d'une hérédité mendélienne mono-génique due à des altérations de l'ADN qui donnent lieu à des variantes de lignées germinales pathogènes, ou à des mutations de nombreux gènes de prédisposition au cancer hautement pénétrants avec des modes de transmission variables (autosomique dominant ou récessif ou encore lié à l'X) (Cussenot et Cancel-Tassin, 2004 ; Callerot, 2016 ; Tan et al., 2018).

Les CaPs ont en moyenne 0,7 mutation par mégabase (Mb), une valeur relativement faible par rapport à celle observée dans d'autres tumeurs. Cependant, bien qu'il y ait relativement peu d'événements mutationnels, le CaP se caractérise par un niveau élevé d'instabilité génomique causée par des mutations génétiques, aberrations chromosomiques et de nombreux polymorphismes mononucléotidiques (SNP) qui touchent 4 principaux types de gènes : les gènes de prédisposition, les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs, et les gènes de réparation de l'ADN (**Annexe 3**) (Gandhi et al., 2018 ; Testa et al., 2019 ; Liu et al., 2020).

1. Mutations germinales (Gènes de prédisposition génétique)

Plus de 100 loci de susceptibilité au CaP ont été identifiés avec GWAS, représentant environ 33% des risques familiaux du CaP (**Annexe 4**) (Sokolova et Cheng, 2020).

1.1. Gènes de susceptibilité à pénétrance élevée

Les mutations hautement pénétrantes sont signalées dans 7,3% à 11,8% des cas du CaP agressif (Pritzlaff et al., 2020) et sont détectées dans des gènes qui régulent les étapes critiques du programme de développement, comme *HOXB13*, les gènes de réparation de l'ADN ou leurs régulateurs y compris les gènes de réparation des recombinaisons homologues (HRD) (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *NBN*, *BARD1*, *RAD51C*, *MRE11A* et *PALB2*) et ceux de réparation des mésappariement (MMR) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*) (Tan et al., 2018 ; Taylor et al., 2019 ; Pritzlaff et al., 2020).

1.1.1. *HOXB13*

Il fait partie de la famille des gènes homéobox, situé dans la position 17q21-22 (Abumsimir et Ennaji, 2019), et agit comme un facteur de transcription régulant l'expression du gène *RFX6* qui code pour un moteur de progression du CaP. En 2012, la mutation germinale récurrente G84E a été identifiée et rapportée dans le cancer héréditaire de la prostate (Giri et Beebe-Dimmer, 2016 ; Zhen et al., 2018 ; Liu et al., 2020).

1.1.2. *BRCA1 / BRCA2*

Les mutations héréditaires qui provoquent la perte d'hétérozygotie et altèrent la fonction génétique du gène *BRCA2* situé sur le chromosome 13q12.3 se sont avérées être associées à un début précoce et à un mauvais pronostic du CaP (Abumsimir et Ennaji, 2019 ; Taylor et al., 2019). De plus, les porteurs de mutations *BRCA1* (17q21) qui entraînent une augmentation du risque relative du CaP à l'âge de 65 ans, peuvent également être porteurs d'une maladie plus agressive (Mikropoulos et al., 2018 ; Zhen et al., 2018).

1.1.3. CHEK2

Compte tenu de leur rôle dans le métabolisme des stéroïdes et de la fréquence élevée des polymorphismes, le gène *CHEK2* situé en 22q12.1 est un gène suppresseur de tumeur qui code pour la protéine CHEK2, une sérine-thréonine kinase, intervenant dans la réparation de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose en réponse à des dommages à l'ADN, présente des variantes faux-sens qui se produisent entre 3% et 10% des cas du CaP (Demichelis et Stanford, 2015 ; Tan et al., 2018 ; Zhen et al., 2018 ; Abumsimir et Ennaji, 2019).

1.2. Gènes communs à faible pénétrance

Il existe plusieurs régions génomiques contenant des loci de susceptibilité majeurs au carcinome de la prostate héréditaire autosomique dominant, ces gènes de prédisposition du CaP se sont avérés héberger des allèles de pénétrance faible à modérée et affecter les voies qui influencent la fonction de la prostate (Gandhi et al., 2018 ; Tong et al., 2018 ; Rawla, 2019).

En 1996, le locus de susceptibilité au CaP *HPC1* (*Hereditary Prostate Cancer 1*) a été identifié sur le chromosome 1 (1q23-25) (Simon, 2019), il contient un gène qui code pour la ribonucléase L (RNASEL), elle dégrade l'ARN viral et cellulaire et peut produire une apoptose lors d'une infection virale (Coleman, 2018 ; Ahmad et al., 2019).

Puis en 1998 un deuxième locus de prédisposition nommé *PCaP* (*predisposing for cancer of the prostate*) a été identifié dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (1q42.243) (El-Alaoui, 2016). Depuis, plusieurs autres loci pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires du CaP ont été identifiés (Gharieb, 2017).

2. Mutations somatiques

De nombreux cas du CaP sont associés à des mutations somatiques qui ne se produisent que dans certaines cellules de l'organe infecté, elles pourraient inclure des modifications génétiques ponctuelles, des altérations épigénétiques ainsi que des réarrangements chromosomiques structurels (Alvarez-Cubero et al., 2017 ; Abumsimir et Ennaji, 2019 ; Beikzadeh et al., 2020).

2.1. Altérations épigénétiques

Les altérations dans les mécanismes épigénétiques peuvent être une cause de la transformation néoplasique (Nowacka-Zawisza et Wisnik, 2017), elles surviennent plus tôt

dans la progression du CaP et de manière plus cohérente que les changements génétiques (Coleman, 2018).

2.1.1. Méthylation d'ADN

Les altérations de la méthylation de l'ADN sont les altérations épigénétiques les mieux comprises du CaP. D'une part, elles se manifestent par une hyperméthylation locale de l'ADN, accompagnant les premiers stades de la cancérogenèse suivie par plusieurs vagues d'altérations d'hyperméthylation qui se produisent pendant la progression du CaP généralement au niveau des îlots CpG des promoteurs de gènes suppresseurs de tumeurs (TSG), elle est associée à l'inactivation des gènes importants dans la réparation des dommages à l'ADN (*GSTP1* et *MGMT*), l'apoptose, la réponse hormonale (récepteur des androgènes-AR), les réponses inflammatoires, et le contrôle du cycle cellulaire (*CDKN2A*). De plus, l'hyperméthylation de l'ADN réprime la transcription des microARN, conduisant à une augmentation de leurs cibles oncogènes. D'autre part, l'hypométhylation favorise l'instabilité du génome en activant la transcription génique principalement au niveau des régions promotrices des oncogènes, contribue à la surexpression de leurs produits, et donc à une prolifération cellulaire excessive; elle peut conduire à une réduction de la stabilité du génome par une augmentation de l'expression des transposons, des régions génomiques qui sont réduites au silence par la méthylation dans les tissus prostatiques normaux tel que les éléments répétitifs, y compris les éléments L1 et Alu (Kgatle et al., 2016 ; Nowacka-Zawisza et Wiśnik, 2017 ; Valdés-Mora et Stirzaker, 2018 ; Yegnasubramanian et al., 2018 ; Natesan et al., 2019).

2.1.2. Modification des histones

De multiples changements dans la distribution des modifications post-traductionnelles des histones y compris, l'acétylation, la méthylation ont été signalés dans le CaP, ils sont souvent associés à une progression et à des métastases (Yegnasubramanian, 2016 ; Baumgart et Haendler, 2017 ; Natesan et al., 2019).

2.1.3. MicroARN

Plus de 50 miARN ont été rapportés comme étant anormalement exprimés dans le CaP, suite à des altérations génétiques et épigénétiques, conduisant à un « gain » et une « perte » de fonctions et par conséquent à une dérégulation du cycle cellulaire, leur modification d'expression est étroitement associée au développement de tumeurs, à l'invasion, aux métastases et à la résistance aux médicaments, ces miARN démontrent que les ARNm

peuvent agir indépendamment ou en partenariat avec d'autres facteurs de transcription pour réguler la transcription des gènes, ils peuvent fonctionner comme des oncogènes (oncomiR ou onco-miARN) ou comme des gènes suppresseurs de tumeur (TS-miARN). Lorsqu'ils fonctionnent comme des oncogènes, les onco-miARN régulent négativement l'expression des gènes suppresseurs de tumeur, tandis que le rôle des TS-miARN est de réguler l'expression des proto-oncogènes. En général, les altérations de l'expression des miARN dans le cancer sont liées à une augmentation de l'expression d'oncomiR et à une diminution des TS-miARN, par rapport aux cellules normales. Leur dérégulation affecte la reprogrammation épigénétique, le blocage de l'apoptose, la promotion du cycle cellulaire, la migration, et l'invasion ce qui conduit finalement à des processus cellulaires perturbés dans le CaP (Kgatle et al., 2016 ; Balacescu et al., 2018 ; Valdés-Mora et Stirzaker, 2018 ; Khan et al., 2019).

2.1.4. Protéines de remodelage de la chromatine

De nombreux régulateurs épigénétiques et remodeleurs de la chromatine sont mutés dans jusqu'à 20% des CaPs primaires et des cancers de la prostate résistants à la Castration métastatiques (CPRCm) (G. Wang et al., 2018). Chacune de ces protéines individuelles est mutée dans seulement une petite fraction des cas, mais prises ensemble, les protéines de la machinerie épigénétique modifiant la chromatine sont l'une des classes de gènes les plus fréquemment mutées dans le CaP (Yegnasubramanian, 2016).

2.2. Réarrangements génomiques

Ces altérations peuvent se produire à grande échelle au niveau de chromosomes entiers ou de bras chromosomiques, souvent appelées instabilité chromosomique, CIN, peuvent entraîner une aneuploïdie et des anomalies caryotypiques importantes. Les événements à plus petite échelle résultent d'une réparation imparfaite des cassures d'ADN double brin (DSB) et peuvent se manifester par des réarrangements interchromosomiques, ou des réarrangements intrachromosomiques, entraînant souvent des délétions d'ADN. De manière générale, ces processus généraux entraînent des délétions génomiques, des amplifications qui activent les oncogènes et inactivent les suppresseurs de tumeurs, et des translocations qui produisent des fusions de gènes (Barbieri et Rubin., 2015).

2.2.1. Fusion des gènes « Chromoplexie »

La chromoplexie implique la formation de produits de fusion qui incluent l'ADN, souvent, de plusieurs chromosomes, de manière « de bout en bout ». En général, les fusions géniques associées au cancer impliquent deux loci ; souvent une région régulatrice d'un gène

sous le contrôle d'un promoteur fort qui conduit à l'expression constitutive d'un proto-oncogène. *TMPRSS2:ERG* (T2E) représente la fusion la plus répandue dans le CaP, elle est observée sur le chromosome 21 (21q22.2-22.3) et implique la région codante 3'-UTR de l'oncogène *ERG* (21q22) et la région régulatrice 5'-UTR non traduite du gène régulé par les androgènes *TMPRSS2* (21q22) (Fraser et Rouette, 2019).

2.2.2. Altérations du nombre de copie

Les réarrangements génomiques entraînent de nombreuses aberrations récurrentes du nombre de copies (CNA) qui se produisent au cours du développement du CaP telles que l'amplification d'oncogènes comme *MYC*, *AR* et *PIK3CA*, et la délétion de suppresseurs de tumeurs tels que *PTEN*, *RB* et *NKX3-1*. Les tumeurs primaires présentent fréquemment des délétions sur les chromosomes 6q, 8p, 10q, 13q comprenant les gènes *NKX3-1*, *PTEN*, et *RB*. Inversement, les tumeurs métastatiques résistantes à la castration présentent souvent une amplification des chromosomes X, 7, 8q et 9q qui comprennent des gènes de la voie des récepteurs aux androgènes et de l'oncogène *MYC* (Barbieri et Rubin, 2015 ; Wallis et Nam, 2015).

3. Gène TP53

3.1. Famille du gène TP53

TP53 est membre d'une famille de gènes plus large qui comprend *TP63* et *TP73* (Kasthuber et Lowe, 2017). Les trois membres de la famille codent pour trois protéines p53, p63 et p73 dont les structures des domaines sont similaires avec des domaines de liaison à l'ADN étant presque structurellement identiques, des séquences N-terminales codant pour au moins deux domaines d'activation transcriptionnels différents et des domaines C-terminaux différents les uns des autres par la taille et la séquence (Biscotti et al., 2019 ; Levine, 2020).

3.2. Description du gène TP53

Connu comme le « gardien du génome » grâce à sa capacité à répondre aux sollicitations extérieures, c'est un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 17 (17p13.1) (Cao et al., 2020 ; Sobhani et al., 2020). Ce gène particulièrement conservé au cours de l'évolution s'étend sur environ 20 kilobases (kb) (19198 nucléotides) et est composé de 11 exons dont 10 codants et de 10 introns dont l'un est grand d'environ 10 kb, il n'a pas de boîte TATA conventionnelle mais contient plusieurs séquences avec une activité de promoteur, qui peuvent réguler l'expression de p53. Le promoteur proximal (P1) est situé

en amont de l'exon 1 et produit l'ARNm de p53 (FSp53) et l'ARNm de p53I2 entièrement épissés par épissage alternatif. Le deuxième promoteur (P1') est situé dans le long intron 1 et dirige la synthèse d'un ARNm de 1,1 kb dérivé de séquences de l'intron 1 (transcrit Hint1p53) (Dridi et al., 2006 ; Cortèse et Zemmar, 2007 ; Lode, 2017 ; Garavand et Mohammadi, 2020). Le troisième promoteur (P2) est situé entre la fin de l'exon 2 et le début de l'exon 5 et donne naissance à l'ARNm p53I4 dépourvu de séquences de l'exon 2 à 5, la traduction de l'ARNm de FSp53 donne lieu à un facteur de transcription p53 en tant que protéine de 53 kDa et de 393 acides aminés, elle se compose de trois domaines conservés et de plusieurs autres domaines fonctionnels. La région conservée N-terminale est un domaine de transactivation (acides aminés 1-101), elle contient deux domaines, appelés « TAD1 » et « TAD2 », qui englobent les résidus d'acides aminés 1–40 et 41–61, respectivement et plusieurs éléments régulateurs, y compris les sites de liaison pour l'ubiquitine ligase MDM2. Le domaine central conservé est un domaine de liaison à l'ADN (DBD) contenant les acides aminés (102-292). Le troisième domaine conservé contient un domaine d'homotétramérisation avec les acides aminés 319–358, dans lequel existe un domaine d'oligomérisation qui contient les acides aminés 325-356, et un domaine de régulation CTD extrême (acides aminés 360-393) (Sagne, 2013 ; Kasthuber et Lowe, 2017 ; Sabapathy et Lane, 2018 ; Stiewe et Haran, 2018 ; Cao et al., 2020).

Le niveau de la protéine p53 est principalement contrôlé par des modifications post-traductionnelles comprenant l'ubiquitination, la phosphorylation, l'acétylation, la méthylation et la SUMOylation, il est maintenu bas dans des conditions normales par une série de régulateurs dont MDM2, mais suite à de nombreux signaux de stress, y compris les dommages génotoxiques, l'activation des oncogènes, la privation de nutriments et l'hypoxie, la p53 activée et accumulée à un niveau élevé se lie comme un homo-tétramère aux éléments de réponse ADN des gènes cibles pour réguler divers processus cellulaires, notamment la réparation de l'ADN, le cycle cellulaire, l'apoptose, l'homéostasie redox, le métabolisme et les fonctions mitochondriales (Kasthuber et Lowe, 2017 ; Liu et al., 2017 ; Kotler et al., 2018 ; Blagih et al., 2020 ; Blandino et al., 2020).

3.3. Mutations du gène TP53

Plus de la moitié de tous les cancers humains présentent des mutations dans le gène *TP53*, avec une prévalence variable entre les types de tumeurs, allant de moins de 5% dans les tumeurs telles que le neuroblastome, le carcinome rénal à cellules claires ou le cancer du

testicule à plus de 90%, par exemple, dans le cancer séreux de l'ovaire de haut grade (Stiewe et Haran, 2018 ; Cao et al., 2020).

Ces mutations ont été trouvées dans pratiquement toutes les régions de la protéine. Dans certains cas (10%), des mutations décalées, non-sens ou des délétions entraînent la perte de l'expression de la protéine p53. Cependant, plus fréquemment, ces altérations sont des mutations faux-sens (Muller et Vousden, 2014 ; Baugh et al., 2018). Des mutations dans *TP53* se trouvent aussi dans des contextes germinaux conduisant à un trouble héréditaire de prédisposition au cancer connu sous le nom de syndrome de Li-Fraumeni (Kastenhuber et Lowe, 2017 ; Sabapathy et Lane, 2018).

Les mutations *TP53* dans le CaP primaire sont relativement rares, survenant dans (10 à 20%), cependant, aux stades avancés de la maladie, la p53 est mutée dans 42% des cas et elle est associée à des métastases osseuses. Ces altérations liées à un risque accru du CaP ainsi qu'un développement de métastases à distance sont réparties de manière relativement égale entre celles entraînant une perte de fonction pure pour la protéine (non-sens, décalage du cadre de lecture, mutations au site d'épissage et délétion homozygote) et les mutations faux-sens qui entraînent un potentiel gain de fonction, perte de fonction et/ou phénotypes négatifs dominants (Alvarez-Cubero et al., 2017 ; Guedes et al., 2017 ; Ahmad et al., 2019).

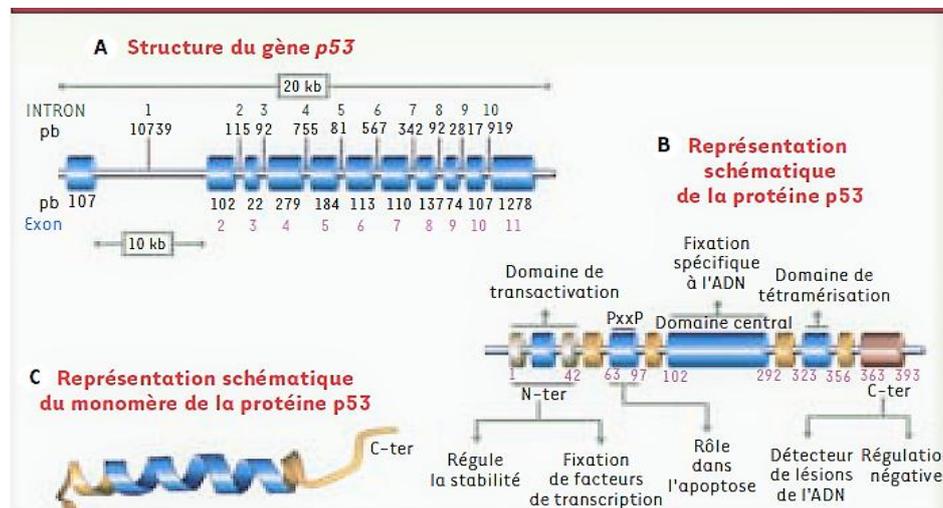


Figure 5 : Schéma montrant la structure du gène *TP53* et de sa protéine (Dridi et al, 2006).

3.4. Polymorphismes du gène *TP53*

Le gène *TP53* est également un gène polymorphe. Actuellement, plus de 200 polymorphismes y compris des SNPs et des délétions/insertions de plusieurs paires de bases ont été identifiés (Sagne, 2013 ; B. Diakite et al., 2020). Tandis que la majorité de ces SNPs

(90%) sont situés dans des séquences non codantes (Huszno et Grzybowska, 2018) et sont présumés n'avoir aucune conséquence biologique liée au cancer (Hu et al., 2010), peu qui sont situés dans les séquences codantes ont été liés à des fonctions biologiques et/ou biochimiques modifiées de la protéine p53 (Sagne, 2013) et peuvent affecter non seulement le risque de cancer, mais aussi sa progression et/ou sa réponse au traitement (Vymetalkova et al., 2015).

3.4.1. Polymorphisme *TP53* PIN3

La variante intronique *TP53* PIN3 est une insertion / déletion de 16 pb dans l'intron 3 du *TP53* (ID dbSNP: rs17878362), désignée comme IVS3 16 bp Del/Ins et localisée au nucléotide 11951 (+16). Elle consiste en une copie (allèle majeur A1) de la séquence (-5'ACC TGG AGG GCTGGGG3 ') ou bien deux copies (allèle mineur A2) ce dernier a une fréquence d'environ 10% dans la population caucasienne alors qu'elle est d'environ 27% dans la population africaine et 2% chez les asiatiques (Lajin et al., 2012 ; Sagne, 2013 ; Vymetalkova et al., 2015 ; Morten et al., 2019).

Ce polymorphisme altère l'épissage de l'intron 2. La rétention de ce dernier a pour conséquence l'expression d'un ARNm (p53I2) dont la traduction donne naissance à une forme tronquée de la protéine, dépourvue du domaine de transactivation I, ainsi que le site de liaison de MDM2 (Sagne, 2013 ; Marcel et al., 2010) ce qui provoque une diminution des indices apoptotiques et de la capacité de réparation de l'ADN dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes. Conformément à ces activités fonctionnelles modifiées, la duplication de l'intron 3 était corrélée avec un risque accru de divers cancers, y compris le côlon, le poumon, le sein et l'ovaire, à une incidence plus élevée de métastases ganglionnaires lymphatiques et à un risque de développer des effets secondaires aigus au cours de la radiothérapie (Woelfelschneider et al., 2008 ; Trifa et al., 2010 ; Guleria et al., 2012).

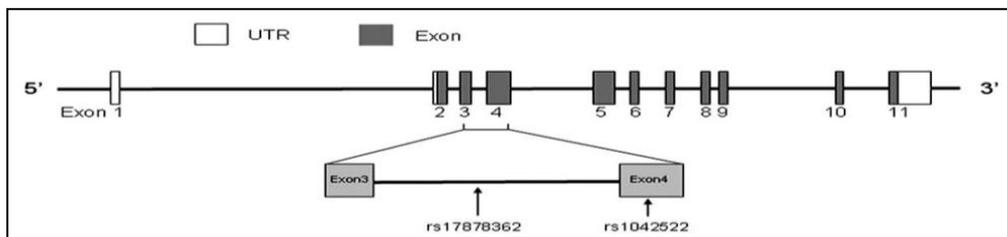


Figure 6 : Schéma montrant la structure du gène *TP53* et la localisation du polymorphisme de duplication de l'intron 3 de 16 pb (rs17878362) (Wu et al., 2013).

4. Gène *MDM2*

4.1. Description du gène *MDM2*

Le gène murin double minute 2 (*MDM2*) est appelé ainsi parce que sa fonction génique a été découverte pour la première fois dans l'ADN associé à des corps de chromatine acentrique appariés, appelés doubles minutes, dans des fibroblastes de souris 3T3 spontanément transformés (Hav et al., 2011).

Le gène *MDM2* humain (également connu sous le nom de *HDM2*) situé sur le bras long du chromosome 12 en 12q13-14 (Reza et al., 2020a) était découvert pour la première fois en 1992 à l'aide d'une sonde du gène *MDM2* (Mendoza et al., 2014 ; Hou et al., 2019). Il a une taille génomique de 34 kilobases (kb). Il se compose de 12 exons et deux éléments sensibles à p53 (p53 RE) dans l'intron 1, les 12 exons peuvent générer plusieurs isoformes provenant d'évènements d'épissages alternatifs et/ou de la transcription contrôlée par deux promoteurs distincts, un promoteur constitutif en amont (P1) transcrit à partir du premier exon mais sans l'exon 2, il effectue la transcription basale et est connu pour être une cible de la voie PTEN/PI3K/AKT qui lui permet ainsi de moduler la transcription de *MDM2* indépendamment de p53, et un promoteur interne (P2) responsable de l'expression inductible de *MDM2* et situé dans le premier intron qui comprend deux sites de liaison à p53 et l'activation transcriptionnelle de P2 dépend de p53 (Manfredi, 2010 ; Riscal, 2016 ; Hua et al., 2017 ; Li et al., 2020).

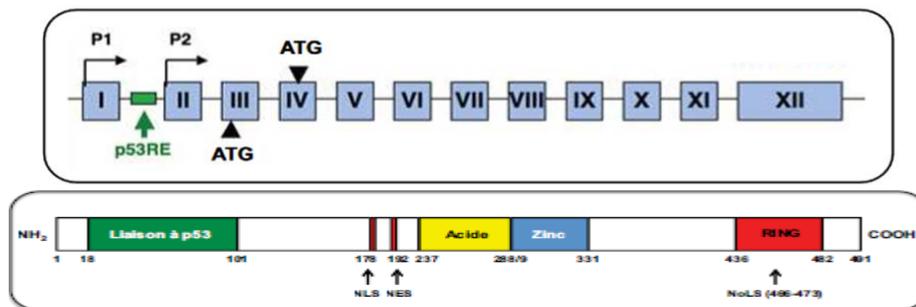


Figure 7 : Schéma montrant la structure du gène *MDM2* et de sa protéine (Riscal, 2016).

Ces promoteurs génèrent deux protéines, la forme courte, **p76**, traduite à partir d'un codon initiateur ATG interne dans l'exon 4 et qui ne comporte pas de domaine de liaison à p53, elle peut agir comme un inhibiteur dominant négatif de la deuxième protéine **p90**, qui est la protéine entière *MDM2* p90 (pleine longueur), une phospho-protéine et une ubiquitine ligase responsable de l'inhibition de l'activité de p53 (Doulabi et al., 2020), c'est la principale E3-ligase endogène vu sa haute spécificité pour p53 (Gureev et al., 2020). Elle est constituée

de 491 acides aminés, avec un poids moléculaire de 90 kDa, traduite à partir du premier codon de départ ATG dans l'exon 3. Elle se compose de plusieurs régions conservées : à l'extrémité N terminale se trouve la **région I**, qui est le site de liaison principal pour p53 (aa 25–100), formé par 14 résidus impliqués directement dans l'interaction avec p53 pour réguler négativement son activité (Riscal, 2016 ; Capoulade et Wiels, 1999 ; Manfredi, 2010 ; Chauhan et al., 2016 ; Gureev et al., 2019 ; Hou et al., 2019). Dans la partie centrale de la protéine se trouve une région très acide : la **région II** avec un signal de localisation nucléaire (SLN) et un signal d'exportation nucléaire (SEN) (aa 179–185), elle médie la liaison spécifique des complexes MDM2-L5 ou MDM2-L5-p53 avec 5sRNA (ARN ribosomal 5S associé), cette région est suivie par la **région III** représentée par un motif de doigt de zinc (aa 243–301) de fonction inconnue, et plus loin vers l'extrémité carboxy-terminale se trouve la **région IV** correspond au domaine du doigt RING (aa 432–491) avec une activité ubiquitine ligase qui peut médier l'auto-ubiquitination MDM2 et l'ubiquitination p53 et fournit également des sites de liaison pour l'homologue MDM2 MDMX (Iwakuma et Lozano, 2003 ; Zheng et al., 2015 ; Chauhan, et al, 2016 ; Hou et al., 2019).

Les niveaux de MDM2 et p53 sont dans l'équilibre délicat d'une boucle de rétroaction négative (**Annexe 5**) où p53 induit l'expression MDM2 via l'élément sensible à p53 et MDM2 réduit le niveau de la p53. En absence de stress cellulaire, les expressions de MDM2 et p53 sont faibles, les niveaux basaux de MDM2 garantissent que les niveaux de p53 restent bas, MDM2 cible la protéine p53 pour la dégradation via le domaine ligase RING E3 complémentaire à l'extrémité N-terminale de p53 par au moins 3 mécanismes :

- (a) Liaison directe et blocage de la capacité de transactivation de p53.
- (b) Monoubiquitylation conduisant à l'exportation de p53 hors du noyau rendant la p53 inaccessible à son ADN ciblé et réduisant davantage sa capacité de transcription.
- (c) Une fois dans le cytoplasme, MDM2 polyubiquityle p53 conduisant à une dégradation protéasomale de p53.

En réponse à un stress génotoxique, MDM2 passe pour devenir un régulateur positif de p53, un aspect clé de ce processus d'activation est le découplage de p53 et MDM2 via des modifications post-traductionnelles, ainsi MDM2 interagit par son domaine RING avec la séquence d'ARNm p53 de manière dépendante de la kinase ATM et stimule la synthèse de p53, entraînant une augmentation du taux de synthèse de p53 et une suppression de l'activité ligase E3 de MDM2 (Mendoza et al., 2014 ; Karakostis et al., 2016 ; Lessel et al., 2017 ; S.

Wang et al., 2017 ; Hou et al., 2019 ; Beloglazkina et al., 2020 ; Magnussen et al., 2020 ; Reza et al., 2020a).

Conformément à son rôle d'inhibiteur de tumeur p53, le *MDM2*, lorsqu'il est surexprimé, est un oncogène (Wang et al, 2017).

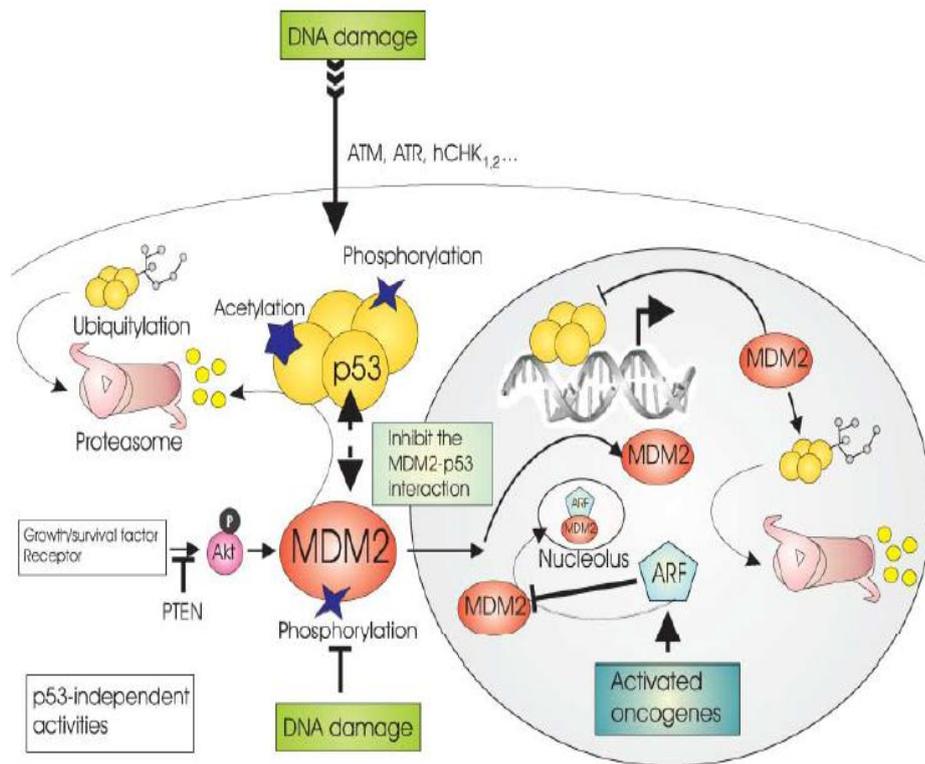


Figure 8 : Schéma montrant l'interaction entre *TP53* et *MDM2* (Moll et Petrenko , 2003).

P53 et MDM2 forment une boucle de rétroaction autorégulatrice. p53 stimule l'expression de MDM2 ; MDM2, à son tour, inhibe l'activité de p53 car il stimule sa dégradation dans le noyau et le cytoplasme, bloque son activité transcriptionnelle et favorise son exportation nucléaire.

Une large gamme d'agents endommageant l'ADN ou d'oncogènes dérégulés induit l'activation de p53. Les dommages à l'ADN favorisent la phosphorylation de p53 et MDM2, empêchant ainsi leur interaction et stabilisant p53. De même, les oncogènes activés induisent la protéine ARF, qui séquestre MDM2 dans le nucléole, empêchant ainsi la dégradation de p53. Inversement, les signaux de survie médient l'importation nucléaire de MDM2 via l'activation d'Akt, ce qui déstabilise p53 (Moll et Petrenko , 2003).

4.2. Mutations du gène *MDM2*

À ce jour, 92 mutations du gène *MDM2* sont rapportées sur le site Web Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), des mutations faux-sens peuvent protéger la p53 de la dégradation par divers mécanismes, y compris la perturbation de l'interaction MDM2-p53. Aussi, les mutations qui empêchent l'homo-ou l'hétérodimérisation du domaine MDM2 RING entraînent la perte d'activité E3 et l'échec de la restriction de la fonction p53 (Chauhan et al., 2016 ; Nomura et al., 2017).

Bien que les mutations dans *MDM2* soient rares, la surexpression de *MDM2* est fréquemment observée en raison de divers mécanismes, notamment l'amplification génique et une augmentation du taux de la transcription. *MDM2* s'est avéré être amplifié à une fréquence globale de 7% dans les cancers humains (Mendoza et al., 2014). Cette surexpression a été rapportée pour induire le cancer sans affecter les niveaux de la protéine p53. En général, la surexpression de *MDM2* est associée à un pire pronostic clinique et à un stade plus avancé de la maladie (Levav-Cohen et al., 2005 ; Lalonde et al., 2012 ; Reza et al., 2020b).

4.3. Polymorphismes du gène *MDM2*

Certaines études antérieures ont démontré que le polymorphisme d'un seul nucléotide dans *MDM2* était fortement lié à l'apparition et au développement de tumeurs malignes. Plusieurs SNPs du *MDM2* ont été signalés comme ayant un effet sur le risque de cancer. Il existe 3 polymorphismes les plus étudiés du gène *MDM2* dans les différents cancers : T309 G, rs2279744 T > G, G285C, rs117039649 G > C et le del1518 (rs3730485) (Luan et al., 2019 ; Reza et al., 2020b)

4.3.1. Polymorphisme Del1518

Nommé également "le polymorphisme indel de 40 pb", c'est un polymorphisme d'insertion / délétion (I/D) de 40 pb (-1208 à -1169) qui contient un motif TATA putatif, situé dans la région P1 du promoteur *MDM2*, ce qui pourrait conduire à des niveaux d'expression génique variables de ce gène (Gallegos-Arreola et al., 2017 ; Hua et al., 2017 ; Maruei-Milan et al., 2018 ; Moazeni-Roodi et al., 2019).

En raison de l'emplacement particulier du polymorphisme del1518, son association avec le risque de cancer a été un point chaud, sa présence dans la région du promoteur régule positivement l'expression du *MDM2* par affinité pour le facteur de transcription SP1, inhibe la transcription de p53 et induit la promotion de la tumeur. Il a été lié à plusieurs types de cancers tels que : le carcinome hépatocellulaire, cancer du sein, du colon et de la prostate

(Gansmo et al., 2016 ; Gallegos-Arreola et al., 2017 ; Hua et al., 2017 ; Maruei-Milan et al., 2018).

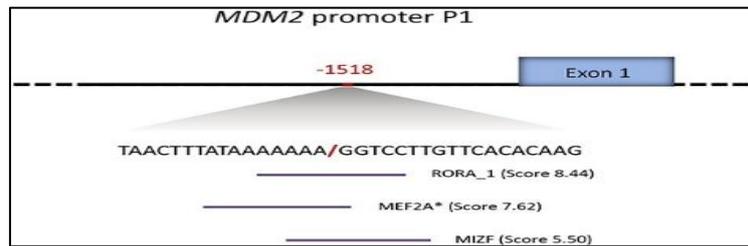


Figure 9 : Schéma montrant le contexte de séquence de point de rupture du promoteur P1 del1518 de *MDM2* (Gansmo et al., 2016).

L'association du polymorphisme del1518 (rs3730485) dans le promoteur *MDM2* avec la sensibilité au cancer a été largement étudiée. Cependant, les résultats sont contradictoires (Hua et al., 2017).

1. Dépistage

Le dépistage du CaP consiste à rechercher la maladie chez un patient asymptomatique et repose sur l'identification des facteurs de risque. Le toucher rectal et le dosage du PSA suivis d'une biopsie guidée par échographie transrectale (TRUS) ont prouvé leur capacité à diminuer la mortalité par le CaP (Rozet et al., 2018 ; Descotes, 2019).

1.1. Interrogatoire

L'interrogatoire vise à rechercher les signes cliniques du CaP, évaluer de manière systématique l'état de santé général et identifier les éventuels antécédents médicaux ou chirurgicaux personnels et familiaux, l'existence ou non de symptômes urinaires et maladies chroniques (HAS, 2012).

1.2. Toucher rectal : examen rectal numérique (DRE)

L'examen rectal numérique (DRE) était le principal moyen de détecter les maladies de la prostate, il permet d'identifier le CaP dans environ 18% des cas et il est recommandé préalablement à la prescription du dosage du PSA total. Il est effectué afin de détecter toute irrégularité de taille, de forme et de texture. Un toucher rectal suspect (nodule dur, irrégulier, non douloureux) est une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA (Salomon et al., 2013 ; Mottet et al., 2014 ; El-Adioui, 2019 Rozet et al., 2018 ; Correia et al., 2020 ; King et al., 2020).

1.3. Le test de PSA

Le test PSA initialement développé pour la surveillance du CaP et utilisé ensuite comme test de diagnostic, est un meilleur prédicteur du cancer que le DRE ou l'échographie transrectale (TRUS) (Mottet et al., 2014 ; Watson, 2020). Ce marqueur tumoral exprimé à la fois par le tissu prostatique normal (cellules épithéliales) et néoplasique et sécrété normalement à l'extérieur du corps dans l'urine ou le sperme est présent dans la circulation sanguine en faible quantité (0,1 à 4,0 ng/ml) (Lainé, 2015 ; McClure et al., 2018 ; Jha et Jana, 2020 ; Szymańska et Hainaut, 2019) mais, une perturbation de l'architecture glandulaire de la prostate pourra faciliter son accès à la circulation systémique ce qui augmente ses taux indiquant un possible CaP (Rozet et al., 2018 ; Watson., 2020).

Comme le PSA est spécifique de la prostate et non pas du CaP, l'augmentation de son taux sanguin (supérieure à 10 ng/ml) ne reflète pas uniquement le CaP mais une condition anormale au niveau de la prostate qui peut être causée par un traumatisme, une prostatite, une hypertrophie bénigne. Aujourd'hui il existe des nouveautés du test de PSA comme Sangia

total PSA Test et la spectroscopie Raman (Correia et al., 2020 ; Jha et Jana, 2020 ; King et al., 2020 ; Meissner et al., 2020 ; Ried et al., 2020).

1.4. Biopsie

Les biopsies indiquées en cas d'un taux élevé de PSA sérique, un examen DRE anormal et/ou des antécédents familiaux de CaP permettent le diagnostic histologique du CaP (Organisation Mondiale de Santé [OMS], 2016 ; Vakar-Lopez et True, 2019).

1.5. Autres marqueurs

Afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer au sein d'une population atteinte du CaP les formes agressives des formes non agressives, de nombreux marqueurs ont été développés (Rozet et al., 2018) :

1.5.1. Marqueurs biologiques

Ils regroupent : les biomarqueurs urinaires (Prostate Cancer Antigen (PCA3), le gène de fusion *TMPRSS2:ERG*, Select MDx (DLX1, HOXC6)) (Lamy, 2016 ; Ferro et al., 2020 ; Ye et al., 2020), les biomarqueurs sanguins (Indice de santé de la prostate (Phi), 4Kscore) et les biomarqueurs tissulaires tels que : l'Oncotype DX (GPS), Prolaris Test tissulaire, le Decipher test tissulaire (Lamy, 2016), le **Confirm MDx** et le **ProMark** (Hoogland et al., 2014).

Récemment les ADN acellulaires (cfDNA) et les exosomes sont utilisés dans les biopsies liquides (Pang et al., 2020; J. Wang et al., 2020).

1.5.2. Nomogrammes

Les nomogrammes sont une représentation imagée d'une formule mathématique complexe qui utilisent des variables biologiques et cliniques, tels que le grade de la tumeur et l'âge du patient (Balachandran et al., 2015 ; M.J. Watson et al., 2016 ; Descotes, 2019).

2. Diagnostic (le bilan d'extension)

Le bilan d'extension est une série d'examen d'imagerie réalisée pour distinguer les CaPs localisés, accessibles à un traitement curateur, des tumeurs avec extension régionale ou à distance (Renard-Penna et al., 2015).

2.1. Ecographie transrectale

L'échographie transrectale (ETR) aide à diagnostiquer le CaP si le taux de PSA est élevé, si le médecin sent à la palpation une région anormale lors du toucher rectal ou si un homme présente certains symptômes, comme une difficulté à uriner⁵.

2.2. Scanner ou TDM

Cet examen indolore est recommandé pour les patients à risque intermédiaire ou élevé (OMS, 2016) permet de visualiser de manière très précise grâce aux rayons X la zone ciblée. et de détecter une maladie localement avancée, des métastases ganglionnaires ou osseuses (Renard-Penna et al., 2015 ; Rozet et al., 2018).

2.3. IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

L'IRM permet l'étude anatomique et fonctionnelle de la glande prostatique et conduit à une distinction entre les tissus mous, sains et anormaux. Cet examen est indiqué en cas de stade supérieur ou égal à T2a, taux de PSA > 10 ng/ml, et de score de Gleason supérieur ou égal à 7 (Renard-Penna et al., 2015 ; OMS, 2016).

2.4. IRM prostatique multiparamétrique (IRM-mp)

L'IRM-mp est le meilleur examen d'imagerie morphologique, il a été mise au point pour améliorer considérablement la sensibilité et la spécificité de l'IRM pour le carcinome de la prostate. Elle est indiquée après une première série de biopsies négatives afin d'orienter les prélèvements sur la ou les zones suspectes lors d'une deuxième série de biopsies (Michaud et Touijer, 2016 ; OMS, 2016).

2.5. Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est une technique d'imagerie de médecine nucléaire très sensible, elle est recommandée dans le bilan initial en cas de douleurs osseuses, de tumeur localement avancée (> T3), de taux de PSA > 10 ng/ml, ou de score de Gleason de grade 4 pour la recherche de localisation osseuse secondaire, mais ces performances sont limitées par son manque de spécificité (Michaud et Touijer, 2016 ; OMS, 2016 ; Van den Wyngaert et al., 2016).

⁵<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/transrectal-ultrasound-trus/?region=qc>

3. Traitement

Le CaP peut être traité par de nombreuses méthodes thérapeutiques. Le choix des traitements dépend : du type histologique, du stade, du grade, des caractéristiques de la prostate (volume, impact sur les fonctions de la vessie), de l'âge, des antécédents médicaux et chirurgicaux. A un stade localisé, le traitement est curatif, l'objectif est de guérir la maladie ; et au stade métastatique le traitement est palliatif pour améliorer la qualité de vie (Moreira et Abern, 2018 ; Daouchi, 2019).

3.1. Traitement du cancer localisé

3.1.1. Abstention-surveillance (Watchful Waiting)

Il s'agit d'instaurer un traitement à visée palliative, chez les patients surveillés et devenant symptomatiques et multi-métastatiques, elle concerne les hommes avec un cancer initialement localisé mais ayant une probabilité de survie limitée en raison des poly-pathologies associées (Rozet et al., 2016 ; El-Adioui, 2019).

3.1.2. Surveillance active (SA)

La surveillance active est une option thérapeutique curative, elle est recommandée en première intention pour la prise en charge du CaP localisé de faible à très faible risque de progression (Smith et al., 2017 ; Mongiat-Artus et al., 2019 ; Le Paih et al., 2020).

3.1.3. Prostatectomie radicale (PR)

La prostatectomie totale est envisageable pour les tumeurs de faible risque, elle est indiquée pour les tumeurs de risque intermédiaire et peut être proposée pour les tumeurs de haut risque avec la possibilité d'un traitement multimodal associé (Rozet et al., 2018).

3.1.4. Thérapie focale

La thérapie focale est utilisée pour atteindre un contrôle oncologique équivalent à celui des traitements radicaux de la glande entière (PR, radiothérapie) tout en améliorant la qualité de vie et de transformer un patient nécessitant un traitement radical en un candidat à la surveillance active (Blazevski et al., 2020).

Il existe un certain nombre de modalités pour réaliser l'ablation focale de la prostate. Ceux-ci incluent la cryothérapie, ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), l'électroporation irréversible (IRE), la thermo-ablation laser interstitielle (ILT) et la thérapie photo-dynamique (PDT) (Connor et al., 2020).

3.1.5. Physiothérapie

La physiothérapie joue un rôle dans les interventions qui peuvent aider à préserver et à restaurer la continence après la PR et qui traitent de la dysfonction érectile (Wang et al., 2020).

3.1.6. Radiothérapie

La radiothérapie radicale est une option de traitement primaire pour tous les groupes à risque du CaP et également une stratégie de traitement commune pour la récurrence biochimique après PR, elle vise à cibler préférentiellement les cellules tumorales à l'aide de radiations ionisantes entraînant la mort des cellules malignes en bloquant leur multiplication, elle peut être utilisée seule ou en combinaison avec un adjuvant de la thérapie de privation androgénique (Alioui, 2016 ; Beckmann et al., 2020 ; Wang et al., 2020).

3.2. Traitement du cancer métastatique

3.2.1. Traitement hormonal (ADT de privation androgénique)

La thérapie de privation androgénique (ADT) demeure le traitement de 1^{ère} intention est l'une des principales interventions thérapeutiques contre le CaP au stade métastatique. Elle consiste à diminuer les androgènes, y compris la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT) nécessaires pour une croissance et une fonction normales de la prostate (Sadia et al., 2017 ; Moreira et Abern, 2018 ; Biongolo et al., 2020 ; Kluger et al., 2020).

3.2.2. Immunothérapie

L'immunothérapie englobe une large gamme de thérapies pour engager le système immunitaire à cibler les tumeurs malignes et renforcer l'effet antitumoral du système immunitaire de l'hôte. Une clé fondamentale de son efficacité est le développement d'antigènes spécifiques de la tumeur (également appelés néoantigènes). Ces néoantigènes distinguent les cellules normales des cellules tumorales. Ils peuvent induire une réponse immunitaire spécifique à la tumeur (Cimadamore et al., 2020 ; Fay et Graff, 2020).

3.3. Traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

3.3.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée pour le soulagement des symptômes et la prolongation de la survie. Elle permet de cibler et bloquer la prolifération des cellules tumorales quelque soit leur localisation. Parmi les médicaments les plus couramment prescrits : la mitoxantrone et l'estrémustine (Alioui, 2016 ; Moreira et Abern, 2018 ; Wang et al., 2020).

3.3.2. Radium-223

Radium-223 a non seulement amélioré le soulagement de la douleur, mais a également un impact sur la survie globale. Le dichlorure de radium-223 (radium-223), un émetteur alpha qui cible sélectivement les métastases osseuses est approuvé pour le traitement des hommes atteints d'un CaP métastatique résistant à la castration (CPRCm) et de métastases osseuses symptomatiques (Parker et al., 2013 ; Bertolaso et al., 2017).

3.3.3. Hormonothérapie orale de deuxième génération

Plusieurs médicaments comme l'abiratéron, l'enzalutamide sont utilisés chez les patients atteints d'un CPRCm qui ont échoué lors d'une hormonothérapie ou d'une chimiothérapie (Wang et al., 2020).

3.4. Autres traitements

3.4.1. Traitement ciblé par PIM

Pour éviter les effets secondaires graves des traitements actuels, des nouvelles thérapies ciblées à faible toxicité sont exercées, tel que le traitement ciblé par PIM (une sérine / thréonine kinases) utilisé comme médicament néo-adjuvant avant la chirurgie pour réduire la tumeur et permettre à plus de patients de subir une PR qui pourrait améliorer considérablement leur qualité de vie (Luszczak et al., 2020).

3.4.2. Thérapie ciblant les protéines MDM2 et P53

La perturbation de l'interaction protéine-protéine MDM2-p53, en particulier, la recherche d'inhibiteurs de petites molécules est une approche prospective du traitement des cancers qui a été considérée comme une stratégie intéressante pour augmenter les niveaux de p53 dans les cancers, favorisant ainsi l'apoptose. Des médicaments tel que Nutlin-3 ont été développés, ils interfèrent avec la liaison de MDM2 : p53, activant ainsi p53 et tuant les cellules cancéreuses (Feeley et al., 2017 ; Wurz et Cee, 2018 ; Gureev et al., 2020).

3.5. Prise en charge du cancer de la prostate pendant la période du COVID 19

L'épidémie actuelle de COVID-19 rend les décisions thérapeutiques difficiles en cancérologie étant donné les risques inhérents à la venue des patients à l'hôpital. En période de contingentement sanitaire, il est important d'adapter la prise en charge des patients porteurs d'un CaP car la plupart des patients atteints de cancers génito-urinaires présentent plusieurs facteurs de risque de forme grave de COVID-19 : âge, co-morbidités, traitement

systémique au long court, utilisation fréquente des corticostéroïdes (Fizazi, 2020 ; Mejean et al., 2020).

Un résumé des différentes options de prise en charge du CaP en période de COVID-19 est présenté en **tableau 1**.

Tableau 1 : Prise en charge de cancer de la prostate en période épidémique du COVID-19 (Fizazi, 2020).

Situation clinique	Options à privilégier
Cancer de la prostate localisé à faible risque	Privilégier la surveillance active Possibilité de différer un traitement radical de plusieurs mois.
Cancer de la prostate localisé de risque intermédiaire	Si la radiothérapie est envisagée : mise en place d'un traitement néo-adjuvant par hormonothérapie pendant trois mois (voire plus) avant de débiter la radiothérapie. Si la radiothérapie ne peut attendre la fin de l'épidémie, privilégier l'hypofractionnement (60 Gy/20 séances ou stéréotaxie en 5–7 séances). Si une prostatectomie est envisagée : envisager de la différer jusqu'à 4 à 6 mois (l'hormonothérapie néo-adjuvante n'est pas recommandée).
Cancer de la prostate localisé à haut risque	Si la radiothérapie est envisagée : mise en place du traitement néo-adjuvant par hormonothérapie pendant 3–6 mois avant de débiter la radiothérapie. Éviter de débiter celle-ci pendant la période épidémique Si prostatectomie envisagée : discuter avec le patient de changer cette option pour celle d'une hormono- radiothérapie étant donné le contexte épidémique et afin de ne pas différer le début du traitement.
Cancer de la prostate métastatique en début de prise en charge	Privilégier l'association privation androgénique + hormonothérapie de nouvelle génération L'hormonothérapie de nouvelle génération peut être initiée jusqu'à trois mois après le début de la castration. Éviter le docétaxel Différer la radiothérapie des formes oligométastatiques de plusieurs mois (idéalement après l'épidémie).
Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration	Privilégier l'enzalutamide Éviter la corticothérapie quand cela est possible.
Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration prétraité par hormonothérapie de nouvelle génération	Différer l'emploi du docétaxel quand cela est possible (formes indolentes) Limiter le nombre de cycles de chimiothérapie Discuter une réduction de doses de docétaxel ou cabazitaxel durant la période de pandémie Éviter l'emploi de la prednisone quotidienne lorsque le docétaxel est employé Employer le G-CSF systématiquement en cas de chimiothérapie Limiter l'emploi des corticoïdes à fortes doses lorsque c'est possible.

1. Type de l'étude

La présente étude est de type cas-témoins ayant comme principale visée la recherche d'éventuelles associations entre certains polymorphismes génétiques avec le cancer de la prostate.

Elle a été réalisée entre mars à avril 2020 au niveau de trois structures : le service uro-génital de l'hôpital militaire universitaire Allaoua Benbaatouche (pour les prélèvements sanguins et la collecte des données des patients), le laboratoire de biologie et de génétique moléculaire du CHU Ibn Badis Constantine (Extraction d'ADN) et au niveau du laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire de l'université frère Mentouri Constantine 1 (PCR).

2. Patients et témoins

Notre étude a porté sur deux populations :

- une population de 97 patients, recrutée au niveau du service uro-génital.
- une population de 30 témoins de même âge et vraisemblablement en bonne santé à partir de la banque d'ADN du laboratoire de biologie et de génétique moléculaire.

Avant de prélever des échantillons de sang des patients et des témoins, ces sujets doivent répondre à nos critères d'inclusion et d'exclusion.

2.1. Critères d'inclusion

- Patients : sujets présentant un cancer de la prostate.
- Témoins : sujets présumés sains.

2.2. Critères d'exclusion

- Patients ayant reçu une transfusion sanguine.
- Patients ayant reçu un diagnostic d'HBP ou d'autres problèmes de prostate.
- Témoins ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate.

En plus de l'échantillon de sang, chaque participant est soumis à un questionnaire approprié accompagné d'un consentement éclairé (**voir annexes 5 et 6**) dans le but d'identifier l'implication de certains facteurs de risque tels que la présence d'antécédents familiaux, le tabac, ainsi que le mode de vie de chaque patient. Pour avoir tous les renseignements cliniques individuels, une analyse des dossiers a également été effectuée.

3. Méthodes

3.1. Prélèvement sanguin

La récolte d'échantillons de sang total a été réalisé dans des conditions stériles au niveau du pli du coude après pose d'un garrot et a été collecté dans des tubes contenant de

l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) qui est un inhibiteur des enzymes DNase et des nucléases et qui préserve l'intégrité moléculaire de l'ADN.

Afin de pouvoir en extraire une quantité d'ADN abondante, le prélèvement a été fait dans deux tubes de 5 ml bien remplis et stockés une semaine à + 4°C maximum.

3.2. Extraction d'ADN

L'extraction de l'ADN est une technique d'isolement de l'ADN plus ou moins pur et plus ou moins concentré adapté aux différents tests génétiques pratiqués à partir des leucocytes sanguins ou autres sources cellulaires telles que les biopsies musculaires.

La méthode d'extraction idéale doit répondre aux critères suivants : elle doit être sensible, cohérente, rapide et facile à utiliser. Il existe plusieurs procédés d'extraction et de purification d'ADN, dans notre étude nous avons utilisé la technique au NaCl.

3.2.1. Méthode d'extraction au NaCl

L'ADN de chaque sujet a été extrait des leucocytes du sang périphérique collectés dans un tube contenant de l'EDTA, en suivant la méthode de relargage. Les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique puis traités avec une protéinase K et un détergent au sulfate de sodium (SDS), respectivement pour la dénaturation du complexe nucléoprotéique et la libération de l'ADN nucléaire dans le milieu. La boule d'ADN extraite et purifiée par le NaCl est formée dans le surnageant par précipitation à l'éthanol. L'ADN est solubilisé dans la phase aqueuse. Le protocole détaillé d'extraction au NaCl, est présenté dans l'**annexe 7**.

3.3. Génotypage des polymorphismes p1 del1518 du promoteur MDM2 et PIN3 du TP53

Le génotypage du polymorphisme ins/del de 40 pb (del1518) de *MDM2* et le polymorphisme de duplication de 16 pb dans *TP53* ont été réalisés en utilisant la PCR (Polymerase Chain Reaction). Après la réalisation de la PCR, les résultats sont vérifiés par électrophorèse sur gel d'agarose, puis observés sous lumière UV.

3.3.1. Préparation du milieu réactionnel (mélange)

Pour cette étape, les réactifs utilisés dans la PCR doivent d'abord être dilués selon la formule suivante :

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

Sachant que :

C1 : concentration initiale de chaque réactif (mentionnée sur le tube).

V1 : volume initial requis pour la dilution (inconnu).

C2 : concentration finale (mentionnée dans le protocole utilisé).

V2 : volume final (en fonction du nombre de tubes).

Alors :

$$V1 = C2 \times V2 / C1$$

Le volume de chaque réactif est ensuite multiplié par le nombre de tubes (nombre d'individus), plus deux tubes (témoin négatif et positif).

Une fois que le volume initial (V1) est connu, le volume de l'eau distillée nécessaire pour la dilution de chaque réactif est calculé comme suit :

$$V2 - V1 = V \text{ eau distillée}$$

3.3.2. PCR

La PCR a été décrite pour la première fois par Karry Mullis en 1983 et publiée en 1985, ce qui a valu à Karry Mullis le prix Nobel de chimie en 1993.

C'est une méthode largement utilisée en biologie moléculaire. En utilisant la PCR, des copies de séquences d'ADN sont amplifiées de manière exponentielle pour générer des milliers à des millions de copies supplémentaires de ce segment d'ADN particulier. Chaque cycle représente une succession de trois réactions : dénaturation des brins d'ADN, hybridation des amorces et élongation. La préparation du mélange PCR a été effectuée comme ci-dessous (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Composants du milieu réactionnel pour la PCR des gènes *MDM2* et *TP53*.

Réactifs	Volumes / échantillon (µl)
Dntp	1,6
Amorce sens	1
Amorce anti-sens	1
Tampon 10X	1
MgCl2ADN	0,3
Taq	0,08
H2O	4,02
ADN	1
Total	10

Tableau 3 : Séquences d’amorces sens (F) et anti-sens (R) utilisées lors de la PCR des gènes *MDM2* et *TP53*.

Amorce	Séquences (5'→3')	Taille des fragments amplifiés (pb)
<i>MDM2</i> (F)	5'- GACCACTATGTTTAAGGAAG 3'	I/I: 287
<i>MDM2</i> (R)	5'- TGACTCACCTACTTTCCCAC 3'	D/D : 247
<i>TP53</i> (F)	5'-CTGAAAACAACGTTCTGGTA-3'	D/D : 119
<i>TP53</i> (R)	5'-AAGGGGGACTGTAGATGGGTG-3'	I/I : 135

- **Déroulement des cycles de la PCR**

Après la préparation du mélange réactionnel, nous avons prélevé 9 µl de ce mélange et ajouté 1 µl d'ADN pour chaque patient. Les tubes de PCR préparés sont posés dans le thermocycleur programmé au préalable. Les conditions pour le déroulement des cycles d'amplification par PCR sont présentées dans les tableaux ci-dessous (**Tableaux 4, 5**).

Tableau 4 : Programmation des cycles de la PCR du gène *MDM2*.

Étape	Température (°C)	Durée	Nombre de cycles
Dénaturation initiale	95	5 min	1
Dénaturation	95	30 sec	30
Hybridation	52	30 sec	
Elongation	72	30 sec	
Elongation finale	72	5 min	1

Tableau 5 : Programmation des cycles de la PCR du gène *TP53*.

Étape	Température (°C)	Durée	Nombre de cycles
Dénaturation initiale	95	5 min	1
Dénaturation	95	30 sec	30
Hybridation	57	30 sec	
Elongation	72	30 sec	
Elongation finale	72	5 min	1

- Contrôle de la PCR

Les produits de PCR ont été contrôlés par une électrophorèse sur gel d'agarose dans une cuve horizontale. Le gel a été préparé en mélangeant 2g de poudre d'agarose avec 100ml du TBE 1X auquel nous avons ajouté 10 µl de BET pour la visualisation aux UV pour le gène *MDM2* et un gel à 4% pour *TP53*.

Dans chaque puits du gel, la quantité de 10µl du produit de PCR mélangée à 3µl de Bleu de Bromophénol a été déposée. Ce dernier, permet de suivre le front de migration.

NB : Dans le dernier puits, nous avons déposé 5µl de marqueur de taille de 50 pb.

Après migration des fragments sur le gel et exposition de ce dernier sous UV, les fragments amplifiés sont visualisés sous forme de bandes fluorescentes (**Figures 10, 11**).

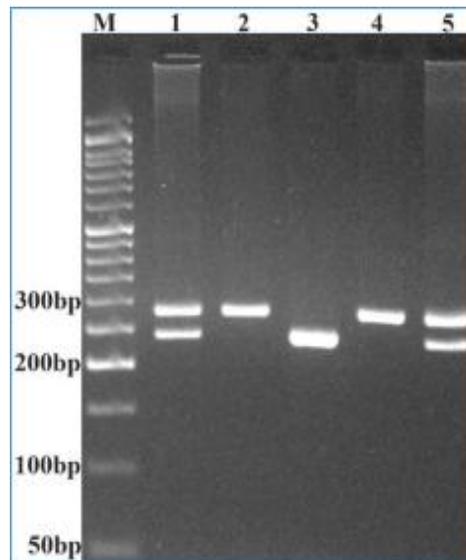


Figure 10 : Diagramme d'électrophorèse du produit du PCR du polymorphisme I/D de 40 pb du gène *MDM2*. M : marqueur d'ADN de 50 pb ; voies 1 et 5 : I/D; voies 2 et 4 : I/I ; voie 3 : D/D. I : insertion; D : délétion (Hashemi et al., 2017).

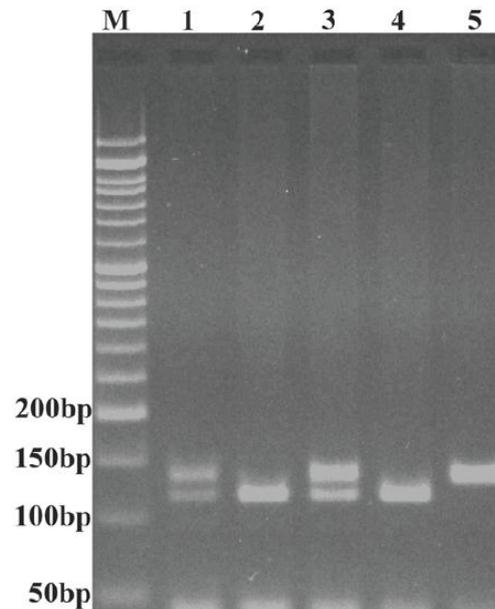


Figure 11 : Diagramme d'électrophorèse du produit du PCR du polymorphisme I/D de 16 pb du gène *TP53*. M ; marqueur d'ADN de 50 pb; voies 1 et 3 : I/D; voies 2 et 4 : D/D; voie 5 : I/I. I : insertion; D : délétion (Hashemi et al., 2017).

3.4. Analyse statistique

Différentes méthodes, ainsi que différents tests ont été utilisés afin de déterminer la présence ou l'absence d'une association significative entre le CaP et tous les paramètres étudiés tels que l'âge avancé, le tabagisme, les antécédents familiaux, les polymorphismes (PIN3 du *TP53* et del1518 (rs3730485) du *MDM2*). Les résultats statistiques recrutés ont été traités par le logiciel epi info 6.0.

3.4.1. Moyenne et écart type

La moyenne de l'échantillon est calculée à partir d'une collection (l'échantillon) de données sur une ou plusieurs variables aléatoires, c'est un estimateur de la moyenne de la population où le terme population fait référence à l'ensemble dont l'échantillon a été prélevé. Elle est calculée suivant la formule ci-dessous :

$$\bar{X} = \sum n_i x_i / N - 1$$

Où :

\bar{X} : moyenne

x_i : variable

N_i : valeur de la taille

N : taille totale de l'échantillon

L'écart type est une mesure utilisée pour quantifier la quantité de variation ou de dispersion d'un ensemble de valeurs de données. Dans le cas d'échantillons, nous utilisons l'écart type de l'échantillon, qui calcule une estimation de l'écart-type de la population, nous pouvons le calculer en utilisant la formule ci-dessous :

$$\sigma = \sqrt{\sum (xi - \bar{X})^2 / N - 1}$$

Où : σ : écart type

Les variables quantitatives sont représentées sous forme de moyenne \pm écart-type.

3.4.2. Odds ratio (OR)

Un odds ratio (OR), le plus couramment utilisé dans les études cas-témoins marquées par impossibilité de mesurer les risques de la maladie chez les sujets exposés et les non-exposés, et également dans les plans d'études transversales et de cohorte (avec quelques modifications et/ou hypothèses) est une mesure de l'association entre une exposition et un résultat pour comparer les probabilités relatives d'occurrence du résultat d'intérêt (par exemple, maladie ou trouble), compte tenu de l'exposition à la variable d'intérêt (par exemple, caractéristique de santé, aspect des antécédents médicaux), pour déterminer si une exposition particulière est un facteur de risque pour un résultat particulier, et pour comparer l'ampleur de divers facteurs de risque pour ce résultat. Pour calculer l'OR nous avons établi le tableau de contingence suivant :

Tableau 6 : Tableau de contingence.

	Patients	Témoins	Total
Exposé	a	b	a+b
Non exposé	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Où :

a = nombre de patients exposés

b = nombre de contrôles exposés

c = nombre de patients non exposés

d = Nombre de contrôles non exposés

Le rapport impair est calculé par la formule ci-dessous :

$$OR = a/c / b/d = a*d / b*c$$

OR = 1 L'exposition n'affecte pas les chances de résultat.

OR > 1 Exposition associée à des chances de résultat plus élevées.

OR < 1 Exposition associée à une moindre probabilité de résultat.

3.4.3. Intervalle de confiance

L'intervalle de confiance, ou IC, indique le degré de certitude des résultats de la recherche. Il permet de déterminer la marge d'erreur de l'échantillon choisi, afin d'estimer à 95% ce qu'aurait été le résultat réel, en l'encadrant dans une fourchette. Plus cet échantillon est représentatif, plus l'intervalle de confiance sera réduit et plus le résultat de l'enquête sera proche de la réalité.

Les deux valeurs qui définissent l'intervalle s'appellent les limites de confiance. L'utilisation d'un pourcentage fixé à 95% est une convention arbitraire. Certains auteurs utilisent des IC à 90 ou 99%.

3.4.4. Choix de la p-value

Le P représente la mesure de la probabilité que toute différence observée entre les groupes soit due au hasard. Son calcul permet d'avoir des informations sur le degré de significativité des différences de fréquence de chaque allèle entre patients et témoins.

Étant une probabilité, P peut prendre n'importe quelle valeur entre 0 et 1. Les valeurs proches de 0 indiquent que la différence observée est peu susceptible d'être due au hasard, ainsi la différence de distribution entre les populations de malades et de témoins pour un marqueur donné, est statistiquement significative et le marqueur génétique étudié, dans ce contexte, peut être considérée comme étant associé alors qu'une valeur P proche de 1 ne suggère aucune différence entre les groupes autre que due au hasard.

Cinq modèles génétiques différents ont été construits pour déterminer les OR groupés conformément à l'effet génétique supposé de l'allèle D du gène *MDM2*, et celui de l'allèle I du *TP53* y compris :

Pour *MDM2*, le modèle d'allèle (D contre I), modèle co-dominant (DD contre II), modèle hétérozygote (ID contre II), le modèle dominant (DD + ID contre II) et le modèle récessif (DD contre ID + II) et pour *TP53*, le modèle (I contre D), modèle co-dominant (II contre DD), modèle hétérozygote (DI contre DD), le modèle dominant (II +DI contre DD) et le modèle récessif (II contre DD+DI).

Afin d’approfondir nos connaissances sur l’étiologie du CaP, deux études, l’une statistique transversale et l’autre transversale de type cas-témoins, sont menées.

1. Etude statistique transversale

Elle est effectuée sur 97 patients pour déterminer d’éventuelles implications de certains paramètres environnementaux, génétiques et biologiques (âge, statut tabagique, critères familiaux, professionnels, cliniques et biologiques) dans le développement du CaP.

1.1. Age

Pour mieux apprécier l’âge où le CaP est le plus fréquent, la population de patients est distribuée en 8 tranches d’âge dans le **tableau 7**. Chaque tranche correspond à une durée de 5 ans :

Tableau 7 : Répartition des patients selon leur âge.

Age (ans)	Nombre	%
[50-54]	2	2,35
[55-59]	4	4,71
[60-64]	11	12,94
[65-69]	22	25,88
[70-74]	26	30,59
[75-79]	14	16,47
[80-84]	4	4,71
[85-90]	2	2,35
Total	85	100

Dans notre étude, l’âge moyen de l’échantillon étudié est de $70,71 \pm 3,56$ ans avec des valeurs extrêmes de 50 et 86 ans. Les tranches d’âge les plus touchées sont au nombre de quatre, de 60 à 79 ans avec un taux de 85,88% soit 73 cas sur 85, organisées par ordre décroissant comme suit :

- la tranche d’âge [70-74] ans la plus atteinte avec un taux de 30,59% soit 26 cas au total.
- le groupe d’âge [65-69] ans avec un taux de 25,88% (22 cas).

- la tranche d'âge [75-79] ans avec un taux de 16,47% (14 cas).
- la catégorie d'âge [60-64] ans occupe la dernière position avec un taux de 12,94% (11 cas).

Par ailleurs, il est à signaler que les catégories correspondantes au nombre de cas de cancers le plus faible sont également au nombre de quatre réunissant les patients les plus jeunes soit les groupes d'âge [50-54] et [55-59] ans avec des taux de 2,35% (2 cas) et 4,71% (4 cas) respectivement, et les patients les plus vieux [80-84] et [85-90] ans, également avec des taux de 2,35% (2 cas) et 4,71% (4 cas), respectivement.

Cette analyse de données montre que le CaP est rare avant 50 ans ce qui est confirmé par Morère et al (2020), d'après nos résultats nous pouvons conclure qu'il survient essentiellement à partir de l'âge de 50 ans ; la maladie se manifeste sérieusement à partir de 60 ans et son incidence augmente de façon exponentielle avec l'avancement de l'âge. Ceci peut être expliqué par la nature latente de ce type de tumeur, l'absence de symptomatologie et la faible accessibilité de la population au diagnostic du fait de la négligence des patients et du manque de campagnes de sensibilisation au dépistage précoce. Le Pr A. Bounedjar, chef du service d'Oncologie Médicale au CHU de Blida, a déclaré : « En Algérie, la prise de conscience du cancer de la prostate est très faible, les hommes n'effectuent pas d'exams réguliers de la prostate ; ce qui retarde le diagnostic, ainsi que le traitement » (Santé-MAG, 2015).

L'âge moyen des patients est de 70,71 ans, un résultat équivalent à ceux rapportés par Cherbal et al. (2020) (70,73 ans), Moquaddem et al (2018) et Salah et al (2014) indiquant un âge médian de 73 ans dans la population algérienne. En outre, nos résultats se rapprochent de ceux mentionnés dans la majorité des pays du maghreb et des pays africains. Dans une étude épidémiologique du CaP dans la population marocaine réalisée par Salmi et Jouhadi (2018) un âge moyen de 73,76 ans est signalé. Par ailleurs, il est de 70 ans au Mali (Diakité et al 2019), de 68,5 ans au Togo (Tengue et al 2016), de 67,82 ans au Cameroun (Tchinda et al 2018), et enfin de 67,81 ans en Côte d'Ivoire (Troh et al., 2014).

En France, selon Sargos et al (2018), le diagnostic du CaP survient principalement chez les hommes âgés de 75 ans et plus, une constatation différente de celle de Terrier et al (2017) qui estiment qu'un âge moyen au diagnostic est de 69 ans, avec un taux d'incidence le plus élevé à cette période.

En Espagne, une moyenne de 67,4 ans est indiquée par Fernández-Conejo et al (2019). Au Pakistan, Malik et al (2018) rapportent un âge moyen de 70,25 ans.

En Corée du Sud, selon Lee et al (2020) près de 80% des patients atteints du CaP avaient plus de 65 ans en 2014, une estimation identique à celle de Ye et al (2020) en Chine.

D'une manière générale, le CaP est une affection cosmopolite dont l'incidence augmente avec l'âge, qui est considéré comme un facteur de risque puissant affirmé par plusieurs auteurs (Berthélémy, 2016 ; Malik et al 2018 ; Culp et al., 2020). Selon Ito et al (2020), le risque fondamental de développer un CaP cliniquement significatif est influencé par les effets liés à l'âge sur le potentiel de réparation de l'ADN. Ainsi, en 2014, Oliveira a mentionné : « Franks conclut que si un homme atteint l'âge de 100 ans, il a une probabilité de presque 100% de développer un cancer de la prostate ».

Une étude récente sur la reconsidération de l'effet de l'âge sur la mortalité par CaP effectuée par Welch et Albertsen (2020) souligne une diminution de l'incidence du CaP chez les hommes âgés de 75 ans et plus, elle est actuellement la moitié de celle observée en 1975. Cette constatation suggère qu'une partie de la détection supplémentaire du cancer chez les hommes plus jeunes s'est traduite par une diminution du nombre de cancers apparaissant chez les hommes plus âgés, un résultat affirmé par Sritharan et al (2018) indiquant que ces dernières années, un CaP est diagnostiqué avec une fréquence accrue chez les hommes plus jeunes.

L'âge, même s'il est prépondérant, n'est pas le seul facteur incriminé dans l'apparition du CaP, le tabac est largement cité par le corps médical.

1.2. Tabac

Tableau 8 : Présentation des patients selon le statut tabagique.

Statut	Nombre	%
Fumeur	31	72,09
Non-fumeur	12	27,91
Total	43	100

La notion de tabagisme a été retrouvée chez 31 patients. La majorité des hommes soit 72,09% (31 cas) inclus dans cette étude sont des fumeurs. Les non-fumeurs représentent seulement 27,91% (12 cas) (**Tableau 8, Figure 12**). Par conséquent, une forte association semble exister entre le CaP et la consommation du tabac dans notre échantillon.

Selon Tchinda et al (2018), les données sur le risque lié au tabac sont contradictoires. En revanche, nos résultats sont similaires à ceux de Bashir et al (2015) montrant que le tabagisme est associé à un risque accru du CaP. Selon Malik et al (2018), il existerait une association statistiquement forte entre le tabac et le CaP et aussi entre le nombre de cigarettes fumées par jour et le stade avancé du cancer. Il en est de même pour Wilson et al (2016) qui considèrent le tabagisme comme cause de mortalité par CaP, un résultat confirmé par Darcey et Boyle (2018) et Riviere et al (2019). Le tabagisme au moment du diagnostic est associé à un risque plus élevé de mortalité par CaP et de récurrence. Cela est dû à ses constituants comme les composés N-nitroso et le cadmium, et en raison de changements hormonaux, les fumeurs avaient un taux anormalement accru de testostérone et d'androstérone qui pourraient être impliqués dans la progression du cancer (Malik et al., 2018). De plus, la présence de près de 80 agents cancérigènes contenus dans la fumée de tabac sont excrétés dans l'urine (Riviere et al., 2019).

Cependant, l' « American Cancer Society (2015) » et Giles (2017) sont d'un avis contraire, ils ne soutiennent pas l'association entre le tabagisme et le risque de développer un CaP.

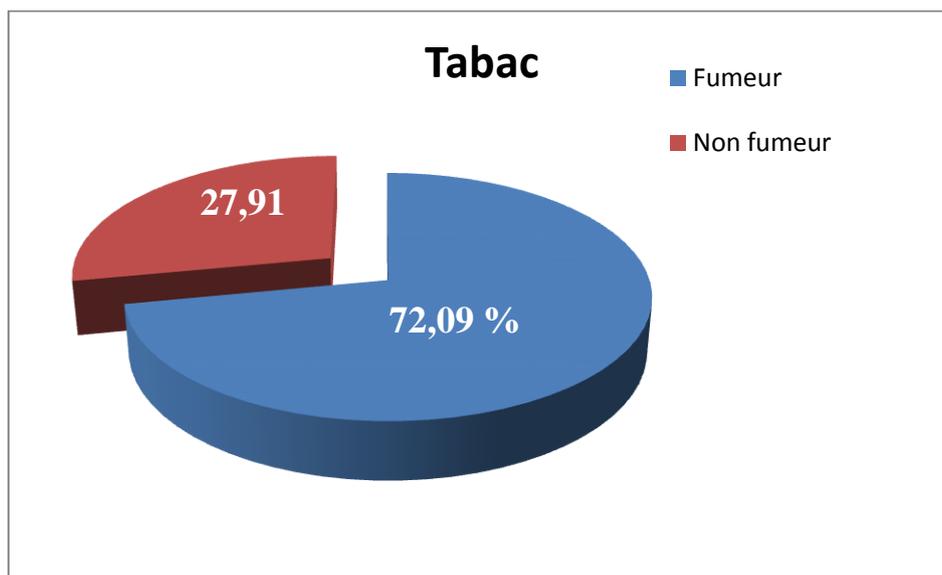


Figure 12 : Fréquences des fumeurs et des non-fumeurs chez les patients.

1.3. Antécédents familiaux

Tableau 9 : Répartition des patients selon la présence d'antécédents familiaux.

Antécédents familiaux		Nombre	%
Absence		35	81,40
Présence	1 ^{er} degré	6	13,95
	2 ^{eme} degré	2	4,65
Totale		43	100

La relation entre la présence d'un CaP et le facteur antécédent familial montre que parmi les 43 patients étudiés, 8 cas (18,6%) présentent des antécédents familiaux, dont 6 patients (13,95%) avec au moins un parent au 1^{er} degré, l'un des six patients présente 2 frères diagnostiqués par CaP et le père avec un HBP. 2/6 patients avec un parent du 1^{er} degré et un autre du 2^{ème} degré, l'un des deux cas avait son père et son oncle diagnostiqués d'un CaP. Le père, l'oncle et les deux cousins du second patient sont décédés du CaP. Les 2 cas restants des 8 avaient des antécédents du 2^{ème} degré. Par contre les 35 patients (81,40%) ne présentent aucun antécédent familial (**Tableau 9**).

81,40% des patients dans notre échantillon présentent la forme sporadique du CaP, Saad et McCormack (2015) affirment que la majorité des CaPs (85%) ne sont pas héréditaires (15 % sont donc héréditaires). Ceci est à rapprocher de nos résultats où 18,6% présentent des CaPs avec des antécédents familiaux. Selon Heidegger et al (2019), environ 10 à 15% des hommes atteints du CaP ont au moins un parent également atteint du CaP. Des données similaires sont rapportées par Troh et al (2014), Tengue et al (2016) et Thalgott et al (2017).

Par contre Bashir et al (2015) possèdent un avis différent : les antécédents familiaux sont prépondérants (63,8%) dans l'apparition du CaP et plus de 40% des sujets avaient un parent atteint au premier degré.

1.4. Profession

Tableau 10 : Répartition des patients selon la profession.

Profession	Nombre	%
Employé administratif	7	16,28
Maçon	1	2,33
Chauffeur	3	6,97
Chef cuisinier	1	2,33
Chef d'entreprise	1	2,33
Agriculteur	2	4,65
Pompier	1	2,33
Mécanicien	3	6,97
Agent de sécurité	3	6,97
Enseignant	4	9,30
Commerçant	3	6,97
Serveur	1	2,33
Ancien Moujahid	1	2,33
Chef chantier	1	2,33
Imam	1	2,33
Militaire	1	2,33
Administrateur de l'ANP	2	4,65
Boulangier	2	4,65
Saisonniers	5	11,62
Total	43	100

Pour les groupes professionnels (**Tableau 10**), les employés administratifs sont la catégorie socioprofessionnelle la plus touchée par le CaP : 16,28% (7 cas), suivie par la catégorie des saisonniers (11,62%). Des risques élevés ont été également observés chez les enseignants, une catégorie de 4 patients avec un taux de 9,30%. En quatrième position viennent les chauffeurs, les mécaniciens, les commerçants et les agents de sécurité soit un taux de 6,97% (3 cas) pour chacun. Les boulangers, les agriculteurs et les administrateurs de

l'armée nationale ne présentent, en revanche, aucun risque significatif : 2 cas seulement pour chaque catégorie (4,65%). Ce risque diminue très fortement chez les maçons, pompiers, serveurs, chefs chantier, chefs d'entreprise, chefs cuisinier, imam et militaires : 1 cas uniquement pour chaque profession (2,33%).

Ces données sont similaires à celles de Sritharan et al (2017, 2018) : des risques élevés existent chez les personnels de bureau. Ce risque diminue chez les chauffeurs, il devient négligeable chez les pompiers. Toutefois nos résultats diffèrent pour les agriculteurs, mécaniciens et les forces armées. Un risque élevé est noté par Tchinda et al (2018) chez les commerçants répartis cependant par le type de commerce et la nature du produit de vente, celui-ci pourrait contenir des substances nocives (ex : Cadmium). Selon l'American Cancer Society (2015), les pompiers sont les plus exposés à des substances toxiques augmentant leur risque de CaP. Par ailleurs, Giles et al (2017), estiment que les agriculteurs sont la catégorie la plus vulnérable face au CaP du fait de leur exposition aux pesticides et aux herbicides.

Bien qu'il existe une abondante littérature sur l'association du CaP avec les facteurs environnementaux, et génétiques, les critères biologiques sont les mieux établies :

1.5. Taux de PSA total

Tableau 11 : Répartition des patients selon le taux de PSA total.

Taux de PSA total	Nombre	%
PSA ≤ 10	15	17,24
10 < PSA < 100	41	47,13
PSA ≥ 100	31	35,63
Total	87	100

Les taux de PSA ont varié de (0,5) ng/ml à (300) ng/ml. 15 patients (17,24%) avaient un taux de PSA inférieur ou égale à 10 ng/ml, 41 patients (47,13%) avaient un taux de PSA situé entre 10 ng/ml et 100 ng/ml, tandis que 31 (35,63%) cas avaient un PSA supérieur ou égale à 100 ng/ml (**Tableau 11**).

Il est bien établi qu'une valeur élevée du PSA, supérieur à 10 ng/ml, était associée au nombre le plus important de patients et donc à un risque accru du CaP. Un résultat affirmé par

Tengue et al (2016) et Catalona (2018) disant que plus les valeurs de PSA sont importantes plus la probabilité de survenue du CaP est grande, chez des patients diagnostiqués avec un CaP, 90,5% avaient un taux de PSA supérieur à 100 ng/ml et plus de 67% des hommes avaient des taux de PSA supérieurs à 10 ng / ml. Filella et Foj (2015) et Konan et al (2015) considèrent le PSA comme un puissant outil de dépistage du CaP et même de son extension et son agressivité. De plus, selon Saad et McCormack (2015), le CaP fait augmenter le taux de PSA, quand celui-ci dépasse 10 ng/ml.

Notre analyse fait ressortir un taux de PSA inférieur à 10 ng/ml chez 17,24% des patients, de ce fait le test de PSA peut s'avérer plus ou moins normal chez des patients qui ont un CaP diagnostiqué, comme rapporté par Correia et al (2020) et Welch et Albertsen (2020). Des taux de PSA bas ne garantissent donc pas l'absence du cancer. La prévalence du CaP chez les patients présentant ces taux peut atteindre 15%, en fait certains hommes atteints du CaP les plus mal différenciés et les plus fatals ont un taux de PSA normal.

En outre, Kohaar et al (2019) et L. Watson et al (2020) soulignent que le test de PSA n'est pas un diagnostic fiable et qu'il s'agit d'un marqueur imprécis du risque de cancer. Selon LeBlanc et al (2019) et Ried et al (2020), les niveaux de PSA fluctuent naturellement, en particulier avec l'âge et peuvent refléter plusieurs affections non cancéreuses telles que la prostatite et l'hyperplasie bénigne de la prostate pouvant augmenter les taux de PSA et donc entraîner de faux positifs. Seuls 25% des hommes ayant des taux élevés de PSA ont réellement un CaP ce qui conduit à des tests de suivi inutiles et potentiellement nocifs tels que des biopsies chez 75% des hommes. Dans ce même rayon, Ferro et al (2020) indique qu'en 2014, Ablin, a souligné les deux principales limites du PSA : il n'est pas spécifique au cancer et ne distingue pas les cancers indolents et agressifs.

1.6. Score de Gleason

Pour évaluer l'agressivité des cellules cancéreuses prostatiques, le score de Gleason a été mentionné dans les comptes rendus d'anatomopathologie (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Répartition des patients selon le score de Gleason.

Score de Gleason	Nombre	%
$2 \leq SG \leq 5$	1	1,35
$6 \leq SG \leq 7$	37	50
$8 \leq SG \leq 10$	36	48,65
Total	74	100

Le score de Gleason le plus élevé $8 \leq SG \leq 10$ est observé chez 48,65% des patients, les biopsies avec un score moyen $6 \leq SG \leq 7$ atteignent un taux de 50%. La diminution immédiate du score de Gleason est uniquement observée chez un seul cas. Il n'existe presque pas de différence entre le taux de biopsies avec un score de Gleason moyen et ceux avec un score élevé ($\approx 50\%$). Par conséquent, dans l'interprétation nous considérerons uniquement deux catégories : $2 \leq SG \leq 5$ et $6 \leq SG \leq 10$.

Dans notre étude, seul un patient présente un score de Gleason de 2, un schéma rarement rapporté dans les biopsies selon Bulten et al (2020). En outre, Epstein (2018) a mentionné qu'en 2000, les scores de Gleason 2 à 4 ne devraient pas être attribués au cancer, et que seulement 1,6% des biopsies avaient obtenu des scores de Gleason de 2 à 4 en 2002-2003, contre 22,3% en 1994.

L'ensemble des résultats obtenus (**Tableaux 11, 12**) laissent à penser que plus le PSA est élevé, plus le score de Gleason est important et plus la tumeur est agressive ; une interprétation correcte selon Troh et al (2014), affirmant que les taux moyens de PSA augmentent régulièrement en fonction des scores de Gleason, ainsi il a présenté un résultat proche du notre, un taux de 57,25% pour les scores de Gleason supérieurs à 7. Salomon (2014) souligne de son côté que le score de Gleason associé au stade clinique et au dosage du taux de PSA a évidemment permis de définir la classification dite d'« Amico ».

En revanche, Ried et al (2020) déclarent que 85,5% des hommes dépistés avec des taux de PSA bas avaient des tumeurs de Gleason ≥ 7 . Diakité et al (2019) a soutenu cette idée par ses résultats, dont les scores de Gleason 8 à 10 ont été retrouvés aussi bien sur les pièces à PSA normal qu'élevé.

NB : La différence relevée dans le nombre de patients étudiés en fonction de chaque critère est due aux informations particulières à chaque patient mentionnées dans chaque dossier.

2. Etude moléculaire cas-témoins des profils génotypiques et alléliques des polymorphismes del1518 du *MDM2* et PIN3 du *TP53*

Pendant des décennies, de nombreuses études ont exploré la relation entre les polymorphismes des gènes candidats et le CaP.

Notre étude moléculaire vise à rechercher une possible association entre le polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) de 40 pb del1518 (rs3730485) du *MDM2* et le polymorphisme I/D de 16 pb PIN3 (rs17878362) du *TP53* et la susceptibilité au CaP.

2.1. Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme del1518 (rs3730485) du promoteur P1 du *MDM2*

L'effet de la régulation génétique du *MDM2* sur l'activité du suppresseur de tumeur p53 dans le cancer a fait l'objet de nombreuses recherches ; des études ont montré que les polymorphismes mononucléotidiques du gène *MDM2* peuvent jouer un rôle important dans le développement d'une tumeur maligne.

En raison de l'emplacement particulier du polymorphisme del1518 (rs3730485), son association avec le risque de cancer a été un point chaud, sa présence dans la région du promoteur régule positivement l'expression du *MDM2* par affinité pour le facteur de transcription SP1, inhibe la transcription de p53 et induit la promotion de la tumeur (Gansmo et al., 2016 ; Gallegos-Arreola et al., 2017 ; Hua et al., 2017 ; Maruei-Milan et al., 2018).

L'association du polymorphisme del1518 dans le promoteur *MDM2* avec la susceptibilité au CaP a été moyennement étudiée. Cependant, les résultats sont incohérents et controversés. Pour examiner l'association entre ce polymorphisme et le risque du CaP dans une petite population de l'est algérien, nous avons mené une étude moléculaire avec 14 cas incidents du CaP et 27 témoins sains. Après l'amplification de *MDM2* par une PCR, le profil d'électrophorèse des patients et des témoins a montré deux bandes : la bande insertion (ins) avec une taille de 287 pb, porteuse de l'allèle normal, et la bande délétion (del) avec une taille de 247 pb présentant l'allèle porteur du polymorphisme, ces bandes apparaissent avec des combinaisons différentes en fonction du génotype de chaque patient : le génotype hétérozygote de deux bandes hétérogènes ins et del (ins/del) présente un allèle normal et un allèle porteur du polymorphisme, les génotypes homozygotes del/del et ins/ins d'une seule bande : la bande ins présentant un génotype normal ou la bande del présentant le polymorphisme au niveau des deux allèles (**Figure 13**).

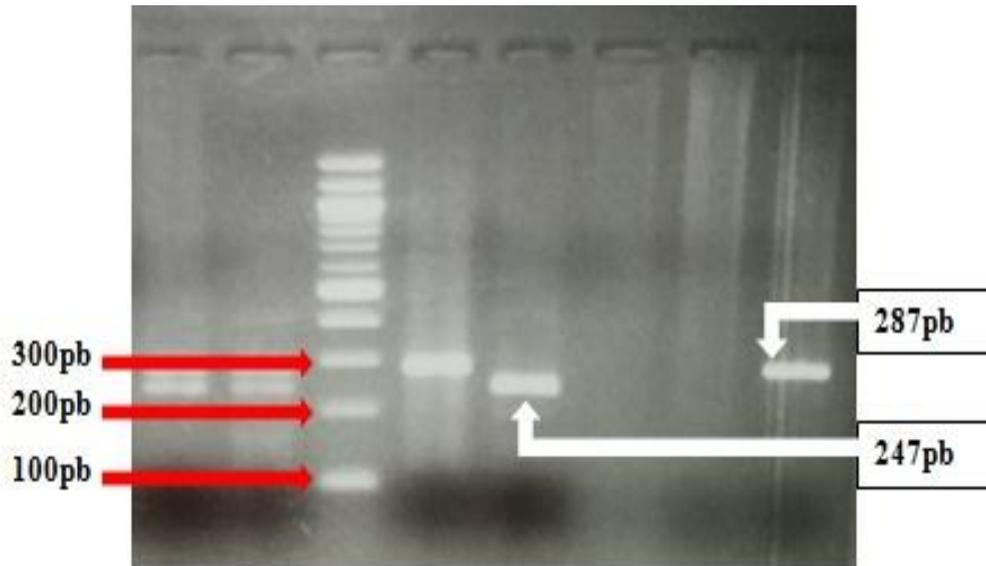


Figure 13 : Diagramme d'électrophorèse du produit PCR du polymorphisme I/D de 40 pb du gène *MDM2* résolu par électrophorèse sur gel d'agarose à 2%. Puits 1 et 2 : hétérozygotes I/D ; puits 3 : marqueur de taille de 100 pb ; puits 4 et 8 : homozygotes I/I ; puits 5 : homozygote D/D. I : insertion ; D : délétion.

Afin d'explorer une possible relation entre le variant del1518 du gène *MDM2* et le CaP, nous avons calculé les fréquences génotypiques et alléliques de ce polymorphisme chez les patients et les témoins (**Tableau 13**).

Tableau 13 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 40 pb ins/del du *MDM2* chez les patients atteints d'un CaP et les témoins.

40 pb ins/del de <i>MDM2</i>	Patient n (%)	Témoin N (%)	OR (95% CI)	P value
Co-dominant				
ins/ins	2 28,57	10 37,04	/	/
ins/del	3 42,86	13 48,15	1,15 [0,12-12,53]	0,72
del/del	2 28,57	4 14,81	2,50 [0,16-42,26]	0,84
Alleles				
Ins	7 50	33 61,11	/	/
Del	7 50	21 38,89	1,22 [0,34-4,33]	0,95

Selon le tableau 13, nous remarquons que les fréquences génotypiques des hétérozygotes (ins/del) sont les plus élevées chez les patients ainsi que chez les témoins, avec des taux de 42,86% et de 48,15%, respectivement. Les homozygotes des deux types ins/ins et del /del ont des fréquences égales chez les patients (28,57%), tandis que chez les témoins, les fréquences sont de 37,04% et de 14,81%, respectivement.

Par rapport à la distribution des fréquences alléliques du polymorphisme del1518 40 pb, les deux allèles ins et del se manifestent avec des fréquences égales à 50% chacun, chez les patients ; et ils ont des fréquences de 61,11% et de 38,89% respectivement, chez les témoins.

Les résultats des valeurs de l'odds ratio et de la *P-value* ne montrent aucune association entre le polymorphisme del1518 de *MDM2* et la susceptibilité au CaP en ce qui concerne les profils génétiques étudiés.

Aucune association significative n'a été observée entre la variante 40 pb de *MDM2* et le risque du CaP dans notre échantillon, ce qui est en accord avec deux larges méta-analyses effectuées par Hua et al (2017) et Moazeni-Roodi et al (2019). Les résultats de Gansmo et al (2016) suggèrent également que ce polymorphisme promoteur *MDM2* ne joue pas un rôle majeur dans la susceptibilité au CaP chez les caucasiens, les afro-américains et les chinois. Cependant, en opposition à nos résultats Hashemi et al (2017) indiquent que l'allèle del1518 contribue à une augmentation du risque de CaP dans une population iranienne.

D'autres études ont considéré l'allèle del1518 comme un locus de sensibilité au risque de divers types de cancer, Hashemi et al (2014) ont suggéré que les femmes iraniennes porteuses de l'allèle del avaient un risque accru du cancer du sein par rapport aux femmes porteuses de l'allèle d'insertion *MDM2* de 40 pb. De même pour Gallegos-Arreola et al (2017) à propos des femmes mexicaines. Gansmo et al (2016) ont rapporté que l'allèle de délétion de 40 pb avait un rôle important dans l'oncogénèse du cancer colorectal. En outre, des études d'association génétique réalisées par Hu et al (2006), Dong et al (2012), Zhang et al (2015) ont constaté que le del1518 était significativement associé à un risque accru du cancer du poumon, du carcinome hépatocellulaire, et du carcinome épidermoïde de l'œsophage, respectivement.

2.2. Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme PIN3 (rs17878362) de l'intron 3 du TP53

Les polymorphismes du gène *TP53* sont connus pour jouer un rôle considérable dans la carcinogenèse. Ces polymorphismes sont associés à différents types de tumeurs, mais la relation entre le polymorphisme de duplication de l'intron 3 16 pb (rs17878362) et sa valeur clinique dans le CaP est mal connue, il influence les niveaux et l'épissage alternatif de l'ARNm de *TP53* (Sagne et al, 2013) où l'allèle A2 exprime moins l'ARNm p53 par rapport à l'allèle A1 (Sagne, 2013). Dans la présente étude, nous avons recherché l'effet de ce polymorphisme sur la susceptibilité génétique au CaP dans une population de 14 patients et 9 témoins de l'est algérien.

Le profil d'électrophorèse des patients et des témoins après une amplification du *TP53* par PCR a montré deux bandes de tailles différentes : la bande A1 (del) d'une taille de 119 pb et la bande A2 d'une taille de 135 pb ; ces bandes correspondent à deux génotypes homozygotes différents l'un par rapport à l'autre, le premier génotype A1A1 présente les deux allèles normaux (del/del), et le deuxième génotype A2A2 présente les deux allèles porteurs du polymorphisme (ins/ins) (**Figure 14**).

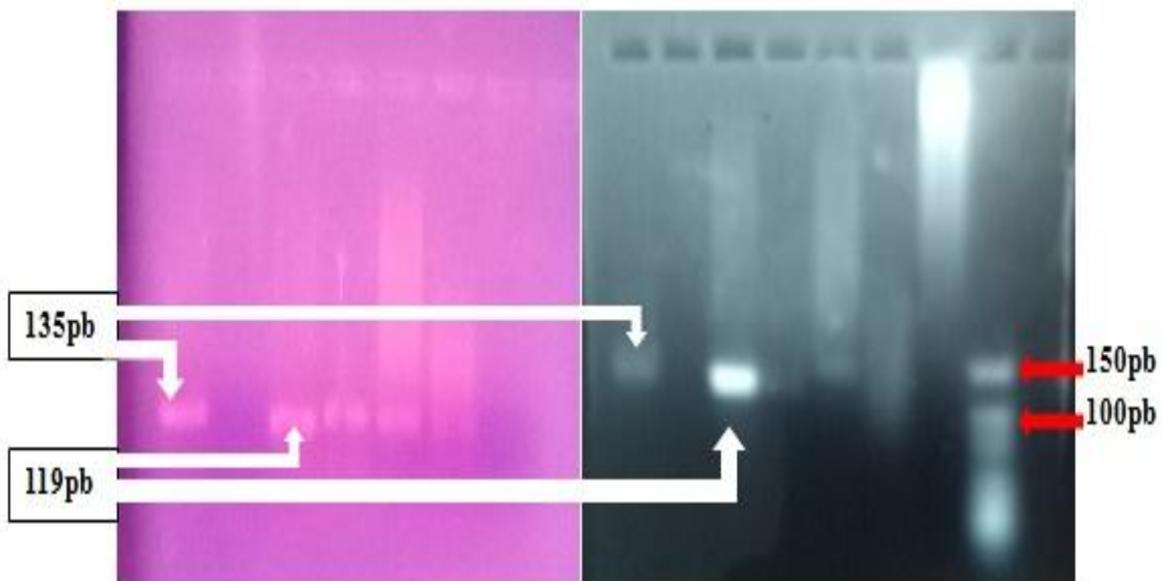


Figure 14 : Produits du PCR représentatifs résolus par électrophorèse sur gel d'agarose de 4%, pour détecter la présence ou l'absence du polymorphisme I/D de 16 pb du gène *TP53*. Puits 1, 4 et 5 : homozygotes I/I ; puits 3 : homozygote D/D ; puits 8 : marqueur de taille de 50 pb. I : insertion ; D : déletion.

Les résultats des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme PIN3 chez les patients et les témoins obtenus sont illustrés dans le **tableau 14** :

Tableau 14 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme 16 pb ins/del du *TP53* chez les patients atteints d'un CaP et les témoins.

16 pb ins/del de <i>TP53</i>	Patient		Témoin		OR (95% CI)	P value
	n	(%)	n	(%)		
Co-dominant						
A1/A1	8	80	7	77,78	/	/
A1/A2	0	0	0	0	/	/
A2/A2	2	20	2	22,22	0,88 [0,06-12,48]	0,65
Allèles						
A1	16	80	14	77,78	/	/
A2	4	20	4	22,22	0,88 [0,14-5,31]	0,81

Selon le tableau ci-dessus, le génotype homozygote A1A1 est le plus fréquent chez les patients (80%) ainsi que chez les témoins (77,78%), ce qui est le contraire pour le génotype homozygote A2A2 qui présente des taux réduits, avec un taux de 20% chez les patients et un taux de 22,22% chez les témoins. Une absence totale des hétérozygotes est constatée dans les deux populations. Les fréquences alléliques du polymorphisme PIN3 16 pb du *TP53* montrent que l'allèle A1 est retrouvé chez presque la totalité des patients (80%) et les témoins (77,78%) ; en outre, l'allèle A2 est retrouvé chez uniquement 20% des patients et 22,22% des témoins (tableau 13). Selon les valeurs de l'odds ratio et de la *P-value*, aucune association significative entre le polymorphisme PIN3 et le risque de CaP n'a été trouvée.

L'effet du variant PIN3 (rs17878362) du *TP53* sur le risque du CaP semble absent dans l'échantillon étudié ; nos résultats sont étayés par des études précédemment rapportées suggérant aucune association significative entre ce polymorphisme et le risque du CaP, y compris celles de Hashemi et al (2017) et de Mittal et al (2011). Plusieurs études cas-témoins ont rapporté un risque accru de divers types de cancer associés à la variation intronique de 16 pb (rs17878362) PIN3 du *TP53*, avec l'association la plus cohérente rapportée pour les cancers du sein, colorectal, pulmonaire, et de l'ovaire (Trifa et al., 2010 ; Sagne et al., 2013 ; Malik et al., 2011 ; Deben et al., 2016 ; Hashemi et al., 2017 ; Diakite et al., 2020) ainsi que le cancer de l'œsophage et de l'estomac (Malik et al., 2011 ; Hashemi et al., 2017). Des résultats

similaires ont également rapporté une corrélation entre ce variant allélique et le cancer canalaire invasif (Diakite et al., 2020), comme il contribue aussi à l'amélioration de la sensibilité au cancer de la peau selon Mukhammadiyah et al (2017). De plus, Hashemi et al (2017) a suggéré que le variant du codon 72 du *TP53* pourrait être un facteur de risque à faible pénétrant pour le développement du CaP chez les caucasiens, mais pas chez les asiatiques, et les variants au sein des sites de liaison du *TP53* peuvent être des biomarqueurs précieux pour le pronostic de patients atteints du CaP.

Avec plus de 600 000 nouveaux cas du CaP diagnostiqués chaque année dans le monde, le CaP est le cancer le plus fréquent, à la fois chez l'homme et dans l'ensemble de la population. En Algérie, le CaP devient un véritable problème de santé publique, le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter.

L'étude statistique portée sur 97 patients diagnostiqués d'un CaP nous a permis de déterminer l'implication de certains facteurs de risque dans le CaP. Selon les résultats obtenus, l'âge avancé (plus de 60 ans), la consommation du tabac, et la profession constituent les facteurs de risque les plus puissants dans la survenue du CaP, bien que la forme sporadique fût la forme la plus fréquente, les antécédents familiaux peuvent également augmenter le risque de développer ce cancer.

Nous avons également exploré l'implication de certains paramètres biologiques dans la survenue du CaP. Selon les taux élevés de PSA et le Score de Gleason, la majorité des CaPs étaient sous forme de tumeurs avancées avec des extensions au-delà de la glande prostatique ; ceci est probablement dû à la nature sournoise et pernicieuse de la maladie détectée, ainsi, tardivement.

A travers l'étude moléculaire, nous avons essayé de déterminer une éventuelle association entre les polymorphismes, del1518 (rs3730485) 40 pb du promoteur P1 du *MDM2* et PIN3 (rs17878362) 16 pb de l'intron 3 du *TP53* et la susceptibilité au CaP. Selon les fréquences génotypiques et alléliques des patients et des témoins par rapport aux deux gènes, montrent que les deux polymorphismes ne sont pas impliqués dans l'apparition du CaP. Nos résultats négatifs peuvent être expliqués par la petite taille de l'échantillon et l'hétérogénéité génétique entre les tumeurs des patients étudiés. De plus, il est largement admis que les tumeurs malignes provenant de tissus différents avaient des mécanismes moléculaires complètement distincts, et même le même type de cancer pourrait présenter une hétérogénéité significative entre différents individus.

S'agissant des perspectives d'avenir, nous suggérons de cibler :

- un autre polymorphisme dans *TP53*, en effet, *TP53* PIN3 (rs17878362) est à proximité et en fort déséquilibre de liaison avec un second polymorphisme localisé dans l'intron 2, *TP53* PIN2 (rs1642785, c.74 + 38 G > C), qui surmonte l'effet de rs17878362 et est associé à une réduction des demi-vies et des niveaux de transcrits p53, ce qui rend ce variant une très bonne cible pour les prochaines études (Perriaud et al., 2014).

- les deux autres polymorphismes de *MDM2* ; T309 G, rs2279744 T > G et G285C, rs117039649 G > C, sont, premièrement, situés dans la région du promoteur central (P2), où se trouvent les deux éléments sensibles à p53 ; nous supposons que cet emplacement particulier permettra de mieux étudier l'interaction MDM2-P53 dans la susceptibilité au cancer. Deuxièmement, le SNP285 ne régule que dans une certaine mesure l'effet du SNP309 et il est en déséquilibre complet de liaison (LD) avec SNP309 (Tas et al., 2017 ; Luan et al., 2019 ; Elshazli et al., 2020).

- le gène *MDM4/MDMX* ; un membre de la famille de *MDM2* et son homologue à la fois dans la structure et la fonction, les deux protéines forment un complexe dimère, cette hétérodimérisation améliore l'ubiquitination et la dégradation de p53. Nous suggérons que c'est une bonne cible d'étude en combinaison avec MDM2 (Mendoza et al., 2014 ; Egorova et al., 2020 ; Jiang et Zawacka-Pankau, 2020).

- le gène de fusion *TMPRSS2:ERG (T2E)* car il est exprimé chez presque la totalité des patients atteints d'un CaP (Fraser et Rouette, 2019).

- les altérations épigénétiques qui provoquent des changements d'expression des microARN et celles qui touchent les modifications post-traductionnelles des protéines.

Il nous paraît opportun de développer, de promouvoir et d'élargir le bénéfice de la médecine sociale et de proximité dans la société algérienne pour une meilleure prise de conscience du CaP. L'organisation de multiples campagnes de sensibilisation brisera un tabou et permettra de soigner cette maladie de manière précoce. Enfin, améliorer le test de dépistage par un biomarqueur beaucoup plus spécifique au CaP pour éviter les faux tests positifs.

- Abderrahmane, M. A. (2017). Hormonothérapie de deuxième ligne dans le cancer de prostate résistant à la castration métastatique chimio-naïf [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Abraham, I.K. (2013). Aspects épidémiologiques cliniques et histologiques des tumeurs de la prostate au service de chirurgie générale de l'hôpital Nianankoro Fomba de Segou [Thèse de doctorat, Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, Mali].
- Abumsimir, B., et Ennaji, M. M. (2019). Major Candidate Genes Associated with Risk of Hereditary and Sporadic Prostate Cancer. *Asian Oncology Research Journal*, 2(1), 01-13.
- Achegri, A. (2016). Place de la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate au CHU Mohammed V [Thèse de doctorat, Université Cadi Ayyad Marrakech, Maroc].
- Ahlimine, A. (2017). Caractéristiques cliniques et pronostiques du cancer métastatique de la prostate [Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc].
- Ahmad, M. K., Srivastava, S., et Mahdi, A. A. (2019). Molecular Diagnostic in Prostate Cancer. *Molecular Diagnostics in Cancer Patients*, 187-198.
- Ait Ghazi, S. (2018). La corrélation entre le score du Gleason biopsique et celui de la prostatectomie radicale [Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc].
- Al Nakouzi, N. (2011). Etablissement d'un nouveau modèle pérclinique de cancer de la prostate et identification de biomarqueurs de résistance au docetaxel [Thèse de doctorat, Université Paris Sud - Paris XI, France].
- Alioui, A. (2016). Rôle des récepteurs aux oxystérols LXRs (Liver X Receptors) dans la dissémination métastatique du cancer de la prostate [Thèse de doctorat, Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, France].
- Alvarez-Cubero, M. J., Martinez-Gonzalez, L. J., Robles-Fernandez, I., Martinez-Herrera, J., Garcia-Rodriguez, G., Pascual-Geler, M., et al. (2017). Somatic mutations in prostate cancer : Closer to personalized medicine. *Molecular diagnosis & therapy*, 21(2), 167-178.
- Alvarez-Cubero, M. J., Saiz, M., Martinez-Gonzalez, L. J., Alvarez, J. C., Lorente, J. A., et Cozar, J. M. (2013). Genetic analysis of the principal genes related to prostate cancer: a review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 31(8), 1419-1429.
- American Cancer Society, (2015). *Cancer Prevention & Early Detection*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015.
- Attabi, S. (2018). Les nouveautés thérapeutiques du cancer de la prostate hormono-réfractaire : Etat de l'art [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Balacescu, O., Dumitrescu, R. G., et Marian, C. (2018). MicroRNAs Role in Prostate Cancer. *Methods in Molecular Biology*, 1856, 103-117.
- Balachandran, V. P., Gonen, M., Smith, J. J., et DeMatteo, R. P. (2015). Nomograms in oncology: more than meets the eye. *The lancet oncology*, 16(4), 173-180.

- Baldi, I., Bard, D., Barouki, R., Benhamou, S., Bénichou, J., Bernier, M. O., et al. (2008). Cancer et environnement : expertise collective (N° 978-2-868-3). Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 595-641.
- Barbieri, C. E., et Rubin, M. A. (2015). Genomic rearrangements in prostate cancer. *Current Opinion in Urology*, 25(1), 71-76.
- Bashir, M. N., Ahmad, M. R., et Malik, A. (2015). Risk Factors of Prostate Cancer : a Case-control Study in Faisalabad, Pakistan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(23), 10237-10240.
- Baugh, E. H., Ke, H., Levine, A. J., Bonneau, R. A., et Chan, C. S. (2018). Why are there hotspot mutations in the TP53 gene in human cancers ?. *Cell Death & Differentiation*, 25(1), 154-160.
- Baumgart, S. J., et Haendler, B. (2017). Exploiting epigenetic alterations in prostate cancer. *International journal of molecular sciences*, 18(5), 1017-1026.
- Beckmann, K., Garmo, H., Nilsson, P., Franck Lissbrant, I., Widmark, A., et Stattin, P. (2020). Radical radiotherapy for prostate cancer: patterns of care in Sweden 1998–2016. *Acta Oncologica*, 59(5), 549-557.
- Beebe-Dimmer, J. L., Kapron, A. L., Fraser, A. M., Smith, K. R., et Cooney, K. A. (2020). Risk of Prostate Cancer Associated With Familial and Hereditary Cancer Syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, 38(16), 1807-1813.
- Beikzadeh, B., Angaji, S. A., et Abolhasani, M. (2020). Association study between common variations in some candidate genes and prostate adenocarcinoma predisposition through multi-stage approach in Iranian population. *BMC Medical Genetics*, 21(1), 1-10.
- Beloglazkina, A., Zyk, N., Majouga, A., et Beloglazkina, E. (2020). Recent Small-Molecule Inhibitors of the p53–MDM2 Protein–Protein Interaction. *Molecules*, 25(5), 1211-1228.
- Benhalla, Y. (2018). Les indications de la chimiothérapie dans les tumeurs de la prostate : Revue de littérature [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Berthélémy, S. (2016). Le cancer de la prostate. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(556), 41-45.
- Bertolaso, P., Leroy, L., Gross-Goupil, M., Aupee, O., Ravaud, A., Roubaud, G., et al. (2017). Principes, modalités et indication de l'administration du Radium dans les cancers, focus sur le cancer de la prostate métastatique : état des lieux. *Bulletin du Cancer*, 104(9), 762-770.
- Biongolo, F., Bombah, F., Mama Vincent, D., Zoa, M., et Ngo Nonga, B. (2020). La Castration Chirurgicale dans la Prise en Charge des Cancers Métastatiques de la Prostate à Yaoundé. *Health Sci*, 21(7), 63-67.
- Biscotti, M. A., Barucca, M., Carducci, F., Forconi, M., et Canapa, A. (2019). The p53 gene family in vertebrates: Evolutionary considerations. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 332(6), 171-178.
- Blagih, J., Buck, M. D., et Vousden, K. H. (2020). p53, cancer and the immune response. *Journal of Cell Science*, 133(5), 1-13.

- Blandino, G., Valenti, F., Sacconi, A., et Di Agostino, S. (2020). Wild type- and mutant p53 proteins in mitochondrial dysfunction : emerging insights in cancer disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 98, 105-117.
- Blazevski, A., Scheltema, M. J., Amin, A., Thompson, J. E., Lawrentschuk, N., et Stricker, P. D. (2020). Irreversible electroporation (IRE): a narrative review of the development of IRE from the laboratory to a prostate cancer treatment. *BJU international*, 125(3), 369-378.
- Bonnaure-Sorbier, D. (2020). L'hypertrophie bénigne de la prostate, un vieillissement cellulaire naturel. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(592), 20-24.
- Bouhamdi, A. (2019). Les biopsies prostatiques [Thèse de doctorat, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Maroc].
- Boulhanna, S. (2019). Discordance entre le score de Gleason biopsique et celui de la pièce de prostatectomie : impact thérapeutique et pronostique [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Boulid, M. (2017). Intérêt du marqueur PCA3 dans le diagnostic et pronostic du cancer de la prostate [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Bulten, W., Pinckaers, H., van Boven, H., Vink, R., de Bel, T., van Ginneken, B., et al. (2020). Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. *The Lancet Oncology*. 21(2), 233-241.
- Callerot, P. (2016). Étude française sur le dépistage du cancer de la prostate dans les familles à risque : résultats finaux [Thèse de doctorat, Université de Brest Bretagne occidentale, France].
- Campi, R., Brookman-May, S. D., Henríquez, J. D. S., Akdoğan, B., Brausi, M., Klatte, T., et al. (2019). Impact of metabolic diseases, drugs, and dietary factors on prostate cancer risk, recurrence, and survival: a systematic review by the European Association of Urology Section of Oncological Urology. *European urology focus*, 5(6), 1029-1057.
- Cao, X., Hou, J., An, Q., Assaraf, Y. G., et Wang, X. (2020). Towards the overcoming of anticancer drug resistance mediated by p53 mutations. *Drug Resistance Updates*, 49, 1-10.
- Capoulade, C., et Wiels, J. (1999). MDM2 s'émancipe de la p53. *médecine/sciences*, 15(4), 524-527.
- Catalona, W. J. (2018). Prostate Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*, 102(2), 199-214.
- Centre international de Recherche sur le Cancer et Organisation Mondiale de Santé. (2018, 13 septembre). Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018 [Communiqué de presse N° 263]. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_F.pdf
- Chauhan, K. M., Ramakrishnan, G., Kollareddy, M., et Martinez, L. A. (2016). Characterization of cancer-associated missense mutations in MDM2. *Molecular & cellular oncology*, 3(2), 1-8.

- Cheikh, M. (2019). Place du traitement médical dans le cancer de la prostate localisé à haut risque [Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc].
- Cherbal, F., Braham, L. A., Lerari, S., et Boualga, K. (2020). Abstract 4602 : Clinicopathological and genetic features of prostate cancer in Algerian patients : First report. *Molecular and Cellular Biology / Genetics*, 80(16), 4602.
- Chughtai, B., Forde, J. C., Thomas, D. D. M., Laor, L., Hossack, T., Woo, H. H., et al. (2016). Benign prostatic hyperplasia. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-15.
- Cimadamore, A., Lopez-Beltran, A., Massari, F., Santoni, M., Mazzucchelli, R., Scarpelli, M., et al. (2020). Germline and somatic mutations in prostate cancer : focus on defective DNA repair, PARP inhibitors and immunotherapy. *Future Oncology*, 16(5), 75-80.
- Coleman, W. B. (2018). Molecular Pathogenesis of Prostate Cancer. *Molecular Pathology*, 555-568.
- Colls, P., et Buxeraud, J. (2020). La prostate, rôles et dysfonctionnements. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(592), 18-19.
- Compérat, E., Varinot, J., Eymerit, C., Paner, G. P., Hansel, D. E., et Amin, M. B. (2019). Comparaison des classifications TNM des 8es éditions de l'UICC et de l'AJCC en uropathologie. *Annales de Pathologie*, 39(2), 158-166.
- Connor, M. J., Gorin, M. A., Ahmed, H. U., et Nigam, R. (2020). Focal therapy for localized prostate cancer in the era of routine multi-parametric MRI. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 32(2), 232-243.
- Cormier, L. (2002). Dépistage du cancer de la prostate : perception et facteurs d'adhésion chez les hommes à risque familial [Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré-Nancy 1, France].
- Cornu, J. N., et Cussenot, O. (2011). Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. *EMC-Urologie*. janv, 4(2), 1-10.
- Correia, N. A., Batista, L. T. A., Nascimento, R. J. M., Cangussú, M. C. T., Crugeira, P. J. L., Soares, L. G. P., et al. (2020). Detection of prostate cancer by Raman spectroscopy : A multivariate study on patients with normal and altered PSA values. *Journal of Photochemistry and Photobiology B : Biology*, 204, 111801-111807.
- Cortèse, T., et Zemmar, A. (2007). Etudes de p53 et Blocage du cycle cellulaire en G1/S [Mémoire de master, Université Paul Sabatier Toulouse III, France].
- Costello, L. C., et Franklin, R. B. (2016). A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Archives of biochemistry and biophysics*, 611, 100-112.
- Coudert, P., et Daulhac-Terrail, L. (2020). Prostatites aiguës et chroniques, une prise en charge spécifique. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(592), 25-28.

- Coulibaly, M. (2018). Epidémiologie des tumeurs de prostate au service d'urologie de l'hôpital Gabriel Toure [Thèse de doctorat, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali].
- Cox, A., Jefferies, M., et Persad, R. (2019). Prostate Structure and Function. *Blandy's Urology*, 509-521.
- Culp, M. B., Soerjomataram, I., Efstathiou, J. A., Bray, F., et Jemal, A. (2020). Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology*, 77(1), 38-52.
- Cussenot, O., et Cancel-Tassin, G. (2004). Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *médecine/sciences*, 20(5), 562-568.
- Cyrta, J., Prandi, D., Mosquera, J. M., Robinson, B., Sboner, A., Beltran, H., et al. (2017). Etude de la clonalité et de l'évolution métastatique du cancer de la prostate par séquençage de nouvelle génération. *Livre des résumés*, 37-38.
- Daouchi, S. (2019). Y-a-t-il un intérêt à faire l'IRM prostatique multiparamétrique avant biopsie dans le cancer de la prostate [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Darcey, E., et Boyle, T. (2018). Tobacco smoking and survival after a prostate cancer diagnosis : A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 70, 30-40.
- David, C., et Boinet, T. (2019). L'hormonothérapie dans le cancer de la prostate. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(583), 13-17.
- Dayon, A. (2008). Rôle de la sphingosine kinase-1 dans la survie et la progression des cellules tumorales prostatiques LNCaP vers l'androgéno-indépendance [Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier Toulouse III, France].
- Deben, C., Deschoolmeester, V., Lardon, F., Rolfo, C., et Pauwels, P. (2016). TP53 and MDM2 genetic alterations in non-small cell lung cancer : Evaluating their prognostic and predictive value. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 99, 63-73.
- Delongchamps, N. B. (2013). Mécanismes de progression des carcinomes de la prostate et recherche de nouveaux facteurs pronostiques [Thèse de doctorat, Université Paris XI, France].
- Demichelis, F., et Stanford, J. L. (2015). Genetic predisposition to prostate cancer : Update and future perspectives. *Urologic Oncology : Seminars and Original Investigations*, 33(2), 75-84.
- DeSantis, C. E., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Jemal, A., et Siegel, R. L. (2019). Cancer statistics for African Americans, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(3), 211-233.
- Descotes, J. L. (2019). Diagnosis of prostate cancer. *Asian journal of urology*, 6(2), 129-136.
- Diakite, B., Kassogue, Y., Dolo, G., Kassogue, O., Keita, M. L., Joyce, B., et al. (2020). Association of PIN3 16-bp duplication polymorphism of TP53 with breast cancer risk in Mali and a meta-analysis. *BMC medical genetics*, 21(1), 1-11.

- Diakité, M. L., Kassogué, A., Coulibaly, B., Daou, S., Berthé, H. J. G., Kamaté, B., et al. (2019). Taux de PSA et Pathologies Prostatiques : une Analyse Histopathologique de 250 Pièces. *Health Sciences and diseases*, 20(5), 23-26.
- Djender – Nait Mohamed, S. N., Lounici, M., et Soltani, Y. (2018). Étude préliminaire sur l'évaluation de l'implication de l'insulinorésistance dans une population de patients algériens atteints de cancer de la prostate et d'HBP. *Annales d'Endocrinologie*, 79(4), 449-462.
- Dlimi, Z. (2019). Infections urinaires après chirurgie prostatique au sein du service d'urologie B de l'hôpital Avicenne [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Dong, D., Gao, X., Zhu, Z., Yu, Q., Bian, S., et Gao, Y. (2012). A 40-bp insertion/deletion polymorphism in the constitutive promoter of MDM2 confers risk for hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Gene*, 497(1), 66-70.
- Doulabi, M. S. H., Moghaddam, R. G., et Salehzadeh, A. (2020). Associations between an MDM2 gene polymorphism and ulcerative colitis by ARMS-PCR. *Genomics & Informatics*, 18(1), 9-16.
- Dridi, W., Krabchi, K., Gadji, M., Lavoie, J., Bronsard, M., Fetni, R., et al. (2006). Activité dominante négative des protéines p53 mutées. *M/S : médecine sciences*, 22(3), 301-307.
- Egorova, O., Lau, H. H. C., McGraphery, K., et Sheng, Y. (2020). Mdm2 and MdmX RING Domains Play Distinct Roles in the Regulation of p53 Responses : A Comparative Study of Mdm2 and MdmX RING Domains in U2OS Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1309.
- El-Adioui, G. (2019). L'apport de l'imagerie par résonance magnétique dans le bilan d'extension du cancer de la prostate [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- El-Alaoui, M. (2016). Cancer de prostate : stades de découverte et prise en charge dans le service d'urologie CHU de Fès [Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc].
- El-Ghazaoui, A. (2016). L'impact des marges chirurgicales positives sur la récurrence et le traitement du cancer localisé de la prostate après prostatectomie radicale [Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc].
- El-Jirari, M. (2018). Résultats carcinologiques du cancer de la prostate opéré de risque intermédiaire de d'Amico [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Ellouxe, A. (2019). Apport de l'IRM multiparamétrique dans la prise en charge de l'adénocarcinome prostatique [Thèse de doctorat, Université Cadi Ayyad Marrakech, Maroc].
- Elshazli, R. M., Toraih, E. A., Elgaml, A., Kandil, E., et Fawzy, M. S. (2020). Genetic polymorphisms of TP53 (rs1042522) and MDM2 (rs2279744) and colorectal cancer risk : An updated meta-analysis based on 59 case-control studies. *Gene*, 734, 144391-144412.
- Epstein, J. I. (2018). Prostate cancer grading : a decade after the 2005 modified system. *Modern Pathology*, 31(1), 47-63.

- Epstein, J. I., Oxley, J., Van der Kwast, T., et Zhou, M. (2016). Intraductal carcinoma. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC, 164-165.
- Farrant, M., et Page, S. T. (2018). Androgens and Benign Prostatic Hyperplasia. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 775–783.
- Fassi, F .K. (2019). Le cancer de la prostate à faible risque. Quel risque ?quel risque de progression ? quelle modalité thérapeutique ? [Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc].
- Fay, E. K., et Graff, J. N. (2020). Immunotherapy in Prostate Cancer. *Cancers*, 12(7), 1752-17969.
- Feeley, K. P., Adams, C. M., Mitra, R., et Eischen, C. M. (2017). Mdm2 Is Required for Survival and Growth of p53-Deficient Cancer Cells. *Cancer Research*, 77(14), 3823-3833.
- Fenton, J. J., Weyrich, M. S., Durbin, S., Liu, Y., Bang, H., et Melnikow, J. (2018). Prostate-Specific Antigen–Based Screening for Prostate Cancer. *JAMA*, 319(18), 1914-1931.
- Fernández- Conejo, G., Hernández, V., Guijarro, A., Peña, E., Inés, A., Pérez-Fernández, E., et al. (2019). Prostate cancer adverse pathology reclassification in patients undergoing active surveillance in a long- term follow- up series. *The Prostate*, 80(2), 209-213.
- Ferro, M., De Cobelli, O., Lucarelli, G., Porreca, A., Busetto, G. M., Cantiello, F., et al. (2020). Beyond PSA : The Role of Prostate Health Index (phi). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1184-1197.
- Filella, X., et Foj, L. (2015). Emerging biomarkers in the detection and prognosis of prostate cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(7), 963-973.
- Fizazi, K. (2020). Options thérapeutiques en cancérologie génito-urinaire en période épidémique du COVID-19. *Bulletin du Cancer*, 107(4), 395-397.
- Fraser, M., et Rouette, A. (2019). Prostate Cancer Genomic Subtypes. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2110, 87-110.
- Freedman, D. A., Wu, L., et Levine, A. J. (1999). Functions of the MDM2 oncoprotein. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 55(1), 96-107.
- Gallegos-Arreola, M. P., Márquez-Rosales, M. G., Sánchez-Corona, J., Figuera, L. E., Zúñiga-González, G., Puebla-Pérez, A. M., et al. (2017). Association of the Del1518 Promoter (rs3730485) Polymorphism in the MDM2 Gene with Breast Cancer in a Mexican Population. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 47(3), 291-297.
- Gallegos-Arreola, M. P., Márquez-Rosales, M. G., Sánchez-Corona, J., Figuera, L. E., Zúñiga-González, G., Puebla-Pérez, A. M., et al. (2017). Association of the Del1518 Promoter (rs3730485) Polymorphism in the MDM2 Gene with Breast Cancer in a Mexican Population. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 47(3), 291-297.
- Gandhi, J., Afridi, A., Vatsia, S., Joshi, G., Joshi, G., Kaplan, S. A., et al. (2018). The molecular biology of prostate cancer: current understanding and clinical implications. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 21(1), 22-36.

- Gansmo, L. B., Vatten, L., Romundstad, P., Hveem, K., Ryan, B. M., Harris, C. C., et al. (2016). Associations between the MDM2 promoter P1 polymorphism del1518 (rs3730485) and incidence of cancer of the breast, lung, colon and prostate. *Oncotarget*, 7(19), 28637-28646.
- Gansmo, L. B., Vatten, L., Romundstad, P., Hveem, K., Ryan, B. M., Harris, C. C., et al. (2016). Associations between the MDM2 promoter P1 polymorphism del1518 (rs3730485) and incidence of cancer of the breast, lung, colon and prostate. *Oncotarget*, 7(19), 28637-28646.
- Garavand, A., Mohammadi, M., et Mohammadzadeh, S. (2020). Evaluation of TP53 Codon 72, P21 Codon 31, and MDM2 SNP309 Polymorphisms in Iranian Patients with Acute Lymphocytic Leukemia. *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*, 9(1), 26-32.
- Gauntner, T. D., et Prins, G. S. (2018). Prostate—Cell Biology and Secretion. *Encyclopedia of Reproduction*, 325-333.
- Gharieb, K. (2017). Exposition Précoce aux Toxiques et Déséquilibres Nutritionnels : L'inflammation et les Lésions Précancéreuses de la Prostate [Thèse de doctorat, Université Cote d'Azur, France].
- Gichtenaere, A. (2015). Nouveautés thérapeutiques dans le cancer de la prostate [Thèse de doctorat, Université de Lille 2, France].
- Giles, G. G. (2017). Prostate Cancer. *International Encyclopedia of Public Health*, 6. 51-59.
- Giri, V. N., et Beebe-Dimmer, J. L. (2016). Familial prostate cancer. *Seminars in Oncology*, 43(5), 560-565.
- Grozescu, T., et Popa, F. (2017). Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *Journal of medicine and life*, 10(1), 5–12.
- Guedes, L. B., Almutairi, F., Haffner, M. C., Rajoria, G., Liu, Z., Klimek, S., et al. (2017). Analytic, preanalytic, and clinical validation of p53 IHC for detection of TP53 missense mutation in prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 23(16), 4693-4703.
- Guimaraes, C. T., Sauer, L. J., Romano, R. F., Pacheco, E. O., et Bittencourt, L. K. (2020). Prostate Benign Diseases. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 29(1), 1-16.
- Guleria, K., Sharma, S., Manjari, M., Uppal, M. S., Singh, N. R., et Sambyal, V. (2012). p. R72P, PIN3 Ins16bp polymorphisms of TP53 and CCR5-32 in north Indian breast cancer patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 13(7), 3305-3311.
- Gureev, M., Novikova, D., Grigoreva, T., Vorona, S., Garabadzhiu, A., et Tribulovich, V. (2019). Simulation of MDM2 N-terminal domain conformational lability in the presence of imidazoline based inhibitors of MDM2-p53 protein–protein interaction. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 34(1), 55-70.

- Haddache, K. (2019). Rechutes biologiques et cliniques après une prostatectomie radicale. [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Halaouate, I. (2019). Hétérogénéité du bas risque d'amico du cancer de la prostate et les facteurs biologiques et histologiques déterminant [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Hashemi, M., Amininia, S., Ebrahimi, M., Simforoosh, N., Basiri, A., Ziaee, S. A. M., et al. (2017). Association between polymorphisms in TP53 and MDM2 genes and susceptibility to prostate cancer. *Oncology Letters*, 13(4), 2483-2489.
- Hashemi, M., Amininia, S., Ebrahimi, M., Simforoosh, N., Basiri, A., Ziaee, S. A. M., et al. (2017). Association between polymorphisms in TP53 and MDM2 genes and susceptibility to prostate cancer. *Oncology Letters*, 13(4), 2483-2489.
- Hashemi, M., Omrani, M., Eskandari-Nasab, E., Hasani, S. S., Mashhadi, M. A., et Taheri, M. (2014). A 40-bp Insertion/Deletion Polymorphism of Murine Double Minute2 (MDM2) Increased the Risk of Breast Cancer in Zahedan, Southeast Iran. *Iran Biomed J*, 18(4), 245-249.
- Haute Autorité de Santé. (2010). Prise en charge de cancer de la prostate. Guide patient-Affection de longue durée.
- Haute Autorité de Santé. (2012). Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque. Rapport d'orientation.
- Haute Autorité de Santé. (2013). Détection précoce du cancer de la prostate : Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS).
- Hav, M., Libbrecht, L., Ferdinande, L., Pattyn, P., Laurent, S., Peeters, M., et al. (2011). MDM2 gene amplification and protein expressions in colon carcinoma: is targeting MDM2 a new therapeutic option ?. *Virchows Archiv*, 458(2), 197-203.
- Heidegger, I., Tsaour, I., Borgmann, H., Surcel, C., Kretschmer, A., Mathieu, R., et al. (2019). Hereditary prostate cancer – Primetime for genetic testing ? *Cancer Treatment Reviews*, 81, 101927-101964.
- Hoogland, A. M., Kweldam, C. F., et van Leenders, G. J. L. H. (2014). Prognostic Histopathological and Molecular Markers on Prostate Cancer Needle-Biopsies : A Review. *BioMed Research International*, 2014, 1-12.
- Hou, H., Sun, D., et Zhang, X. (2019). The role of MDM2 amplification and overexpression in therapeutic resistance of malignant tumors. *Cancer Cell International*, 19(1), 1-8.
- Hu, Z., Li, X., Qu, X., He, Y., Ring, B. Z., Song, E., et al. (2010). Intron 3 16 bp duplication polymorphism of TP53 contributes to cancer susceptibility: a meta-analysis. *Carcinogenesis*, 31(4), 643-647.

- Hu, Z., Ma, H., Lu, D., Qian, J., Zhou, J., Chen, Y., et al. (2005). Genetic variants in the MDM2 promoter and lung cancer risk in a Chinese population. *International Journal of Cancer*, 118(5), 1275-1278.
- Hua, W., Zhang, A., Duan, P., Zhu, J., Zhao, Y., He, J., et al. (2017). MDM2 promoter del1518 polymorphism and cancer risk : evidence from 22,931 subjects. *OncoTargets and Therapy*, 10, 3773-3780.
- Humphrey, P. A. (2017). *Histopathology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 7(10), 1-21.
- Huncharek, M., Haddock, K. S., Reid, R., et Kupelnick, B. (2010). Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *American journal of public health*, 100(4), 693-701.
- Huszno, J., et Grzybowska, E. (2018). TP53 mutations and SNPs as prognostic and predictive factors in patients with breast cancer. *Oncology letters*, 16(1), 34-40.
- Institut national du cancer. (2016). *Les traitements des cancers de la prostate*. Collection Guides Patients.
- Ito, K., Oki, R., Sekine, Y., Arai, S., Miyazawa, Y., Shibata, Y., et al. (2019). Screening for prostate cancer : History, evidence, controversies and future perspectives toward individualized screening. *International Journal of Urology*, 26(10), 956-970.
- Ittmann, M. (2018). Anatomy and histology of the human and murine prostate. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(5), 1-6.
- Iwakuma, T., et Lozano, G. (2003). MDM2, An Introduction. *Molecular Cancer Research*, 1, 993-1000.
- Lefranq JB. (2019). *Biopsies de prostate ciblées pour le diagnostic du cancer de la prostate : évaluation au fil du temps et des outils technologiques au CHU de Grenoble [Thèse de doctorat, Université Grenoble ALPES, France]*.
- Jha, D. N., et Jana, D. (2020). Evaluation of prostate specific antigen levels and its correlation with histopathological findings at DMC, Laheriasarai, Bihar. *International Journal of Scientific Research*, 9(1), 2277 – 8179.
- Jiang, L., et Zawacka-Pankau, J. (2020). The p53/MDM2/MDMX-targeted therapies—a clinical synopsis. *Cell Death & Disease*, 11(4), 1-4.
- Kapur, S., Das, C. J., et Sharma, S. (2019). Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate: An Update. *Annals of the National Academy of Medical Sciences (India)*, 55(02), 074-083.
- Karakostis, K., Ponnuswamy, A., Fusée, L. T. S., Bailly, X., Laguerre, L., Worall, E., et al. (2016). p53 mRNA and p53 Protein Structures Have Evolved Independently to Interact with MDM2. *Molecular Biology and Evolution*, 33(5), 1280-1292.
- Kastenhuber, E. R., et Lowe, S. W. (2017). Putting p53 in context. *Cell*, 170(6), 1062-1078.

- Kenfield, S. A., Stampfer, M. J., Chan, J. M., et Giovannucci, E. (2011). Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *Jama*, 305(24), 2548-2555.
- Kgatle, M. M., Kalla, A. A., Islam, M. M., Sathekge, M., et Moorad, R. (2016). Prostate cancer: Epigenetic Alterations, Risk Factors, and Therapy. *Prostate Cancer*, 2016, 1-11.
- Khan, S., Ayub, H., Khan, T., et Wahid, F. (2019). MicroRNA biogenesis, gene silencing mechanisms and role in breast, ovarian and prostate cancer. *Biochimie*, 167, 12-24.
- King, N., Desmarattes, K., Honeywell, M. S., Larose-Pierre, M., Carter, C., Tolbert, M., et al. (2020). Sangia Total PSA Test. *Men's Health*, 45(4), 32-36.
- Kluger, J., Roy, A., et Chao, H. H. (2020). Androgen deprivation therapy and cognitive function in prostate cancer. *Current Oncology Reports*, 22(3), 24-34.
- Kohaar, I., Petrovics, G., et Srivastava, S. (2019). A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers : Opportunities and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), 1813-1832.
- Konan, P. G., Gowe, E. E., Dekou, A. H., Fofana, A., Vodi, C. C., Kramo, N. F., et al. (2015). Cancer métastatique de la prostate dans le service du CHU de Cocody. *Uro'Andro*, 1(4), 172-176.
- Kotler, E., Shani, O., Goldfeld, G., Lotan-Pompan, M., Tarcic, O., Gershoni, A., et al. (2018). A systematic p53 mutation library links differential functional impact to cancer mutation pattern and evolutionary conservation. *Molecular cell*, 71(1), 178-190.
- Kral, M., Rosinska, V., Student, V., Grepl, M., Hrabec, M., et Bouchal, J. (2011). Genetic determinants of prostate cancer: a review. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 155(1), 3-10.
- Kuhn, J., et Sibert, L. (2002). *Les pathologies du vieillissement masculin*. John Libbey Eurotext.
- Kyriazis, I. D., Georgiopoulos, I., et Liatsikos, E. N. (2014). Prostatitis. *Urology at a Glance*, 245-248.
- Labouret, E. (2011). *Faut-il dépister de cancer de la prostate par le PSA ? (enquête auprès des médecins généralistes de la Haute-Vienne) [Thèse de doctorat, Université de Limoges, France]*.
- Lainé, P. (2015). *Prise en charge du cancer de la prostate et nouvelles thérapies du cancer de la prostate résistant à la castration [Thèse de doctorat, Université de Lorraine, France]*.
- Lajin, B., Alachkar, A., et Sakur, A. A. (2012). Triplex tetra-primer ARMS-PCR method for the simultaneous detection of MTHFR c. 677C> T and c. 1298A> C, and MTRR c. 66A> G polymorphisms of the folate-homocysteine metabolic pathway. *Molecular and cellular probes*, 26(1), 16-20.
- Lalonde, M. E., Ouimet, M., Larivière, M., Kritikou, E. A., et Sinnott, D. (2012). Identification of functional DNA variants in the constitutive promoter region of MDM2. *Human genomics*, 6(1), 15-22.

- Lamy, J. P. (2016, juin). Biomarqueurs pronostiques sériques, urinaires et tissulaires dans la prise en charge du cancer de la prostate, Rapport sur l'état des connaissances en 2015 AFU – SFBC - SFMN - SFP. Research Gate.
- Langan, R. C. (2019). Benign prostatic hyperplasia. Primary Care : Clinics in Office Practice, 46(2), 223-232.
- Le Paih, J. P., Bladou, F., Klein, C., Rouget, B., Hugo, M., Ferrière, J. M., et al. (2020). Surveillance active du cancer de prostate : facteurs prédictifs d'échecs après 5 ans de suivi. Progrès en Urologie, 30(8-9), 463-471.
- LeBlanc, A. G., Demers, A., et Shaw, A. (2019). Recent trends in prostate cancer in Canada. Health Reports, 30(4), 12-17.
- Lee, C. H., Akin-Olugbade, O., et Kirschenbaum, A. (2011). Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. Endocrinology and Metabolism Clinics, 40(3), 565-575.
- Lee, H. Y., Kim, D. K., Doo, S. W., Yang, W. J., Song, Y. S., Lee, B., et al. (2020). Time Trends for Prostate Cancer Incidence from 2003 to 2013 in South Korea : An Age-Period-Cohort Analysis. Cancer Research and Treatment, 52(1), 301-308.
- Leslie, S. W. Soon-Sutton, T. L., Sajjad, H., et Siref, L. E. (2019). Prostate Cancer. StatPearls-NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470550>
- Lessel, D., Wu, D., Trujillo, C., Ramezani, T., Lessel, I., Alwasiyah, M. K., et al. (2017). Dysfunction of the MDM2/p53 axis is linked to premature aging. Journal of Clinical Investigation, 127(10), 3598-3608.
- Levav-Cohen, Y., Haupt, S., et Haupt, Y. (2005). Mdm2 in growth signaling and cancer : Mini review. Growth Factors, 23(3), 183-192.
- Levine, A. J. (2020). p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. Nature Reviews Cancer, 20, 471-480.
- Li, W., Peng, X., Lang, J., et Xu, C. (2020). Targeting Mouse Double Minute 2 : Current Concepts in DNA Damage Repair and Therapeutic Approaches in Cancer. Frontiers in Pharmacology, 11, 1-18.
- Liu, J., Prager - van der Smissen, W. J. C., Collée, J. M., Bolla, M. K., Wang, Q., Michailidou, K., et al. (2020). Germline HOXB13 mutations p.G84E and p.R217C do not confer an increased breast cancer risk. Scientific Reports, Scientific Reports, 10(1), 1-10.
- Liu, J., Zhang, C., Zhao, Y., et Feng, Z. (2017). MicroRNA control of p53. Journal of cellular biochemistry, 118(1), 7-14.
- Lode, L. (2017). Etude moléculaire de l'évolution clonale de TP53 des Syndromes Myélodysplasiques avec del (5q): conséquences sur la résistance au traitement et la progression du cancer [Thèse de doctorat, Université de Montpellier, France].
- Loubeau, G. (2012). Impact de la surexpression de la protéine nucleophosmine (NPM1) sur la progression des cancers de la prostate. [Thèse de doctorat, Université Blaise Pascal, France].

- Luan, L., Wang, H., Zhao, B., Wang, F., Shi, J., et Xu, X. (2019). Association of MDM2 gene SNP 309 polymorphism and human non-small cell lung cancer susceptibility : A meta-analysis. *Pathology - Research and Practice*, 215(9), 1-8.
- Luszczak, S., Kumar, C., Sathyadevan, V. K., Simpson, B. S., Gately, K. A., Whitaker, H. C., et Heavey, S. (2020). PIM kinase inhibition: co-targeted therapeutic approaches in prostate cancer. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-10.
- Lynch, H. T., Kosoko- Lasaki, O., Leslie, S. W., Rendell, M., Shaw, T., Snyder, C., et al. (2016). Screening for familial and hereditary prostate cancer. *International journal of cancer*, 138(11), 2579-2591.
- Magazine mensuel de la santé, (2015). Le cancer de la prostate est de plus en plus fréquent, en Algérie. *Media Pub Santé*, (45), 1-48.
- Magnetta, M. J., Catania, R., Girometti, R., Westphalen, A. C., Borhani, A. A., et Furlan, A. (2020). Prostate MRI: staging and decision-making. *Abdominal Radiology*, 45(7), 2143–2153.
- Magnussen, H. M., Ahmed, S. F., Sibbet, G. J., Hristova, V. A., Nomura, K., Hock, A. K., et al. (2020). Structural basis for DNA damage-induced phosphoregulation of MDM2 RING domain. *Nature Communications*, 11(1), 1-15.
- Malik, M. A., Sharma, K., Goel, S., Zargar, S. A., et Mittal, B. (2011). Association of TP53 Intron 3, 16 bp Duplication Polymorphism with Esophageal and Gastric Cancer Susceptibility in Kashmir Valley. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 19(3), 165-169.
- Malik, S. S., Batool, R., Masood, N., et Yasmin, A. (2018). Risk factors for prostate cancer: A multifactorial case-control study. *Current problems in cancer*, 42(3), 337-343.
- Manfredi, J. J. (2010). The Mdm2–p53 relationship evolves: Mdm2 swings both ways as an oncogene and a tumor suppressor. *Genes & development*, 24(15), 1580-1589.
- Marcel, V., Tran, P. L. T., Sagne, C., Martel-Planche, G., Vaslin, L., Teulade-Fichou, M.-P., et al. (2010). G-quadruplex structures in TP53 intron 3 : role in alternative splicing and in production of p53 mRNA isoforms. *Carcinogenesis*, 32(3), 271-278.
- Maruei-Milan, R., Heidari, Z., et Salimi, S. (2018). Role of MDM2 309T>G (rs2279744) and I/D (rs3730485) polymorphisms and haplotypes in risk of papillary thyroid carcinoma, tumor stage, tumor size, and early onset of tumor : A case control study. *Journal of Cellular Physiology*, 234(8), 12934-12940.
- McClure, T., Basourakos, S. P., Sandhu, J. S., Schlegel, P. N., et Colt, J. J. (2018). Prostate Cancer. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 784-792.
- Mechtoune, M. (2019). Revue de littérature sur le pro PSA et l'index PHI : Etat de l'art dans l'optimisation des biopsies prostatiques [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Medjani, S. (2019). Gènes de prédisposition au cancer prostatique [Thèse de doctorat, Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie].

- Meissner, V. H., Hollerer, M., Kron, M., Schiele, S., Albers, P., Arsov, C., et al. (2020). Effect of sexual behavior on prostate-specific antigen levels in middle-aged men screened for prostate cancer : Results from the PROBASE trial. *European Urology Open Science*, 19(2), 160.
- Mejean, A., Rouprêt, M., Rozet, F., Bensalah, K., Murez, T., Game, X., et al. (2020). Recommandations CCAFU sur la prise en charge des cancers de l'appareil urogénital en période d'épidémie au Coronavirus COVID-19. *Progrès en Urologie*, 30(5), 221-231.
- Mendoza, M., Mandani, G., et Momand, J. (2014). The *MDM2* gene family. *BioMolecular Concepts*, 5(1), 9-19.
- Meyomo, W. (2019). Perturbation du rythme circadien et risque de cancer de la prostate : rôle du travail de nuit, des gènes circadiens et de leurs interactions [Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, France].
- Michaud, L., et Touijer, K. A. (2016). Mise au point sur l'imagerie moléculaire dans le cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, 26(11-12), 619-627.
- Mikropoulos, C., Selkirk, C. G. H., Saya, S., Bancroft, E., Vertosick, E., Dadaev, T., et al. (2018). Prostate-specific antigen velocity in a prospective prostate cancer screening study of men with genetic predisposition. *British Journal of Cancer*, 118(2), 266-276.
- Mittal, R. D., George, G. P., Mishra, J., Mittal, T., et Kapoor, R. (2011). Role of Functional Polymorphisms of P53 and P73 Genes with the Risk of Prostate Cancer in a Case- Control Study from Northern India. *Archives of Medical Research*, 42(2), 122-127.
- Miyai, K., Divatia, M. K., Shen, S. S., Miles, B. J., Ayala, A. G., et Ro, J. Y. (2014). Heterogeneous clinicopathological features of intraductal carcinoma of the prostate : a comparison between "precursor-like" and "regular type" lesions. *Int J Clin Exp Pathol*, 7(5), 2518-2526.
- Moazeni-Roodi, A., Ghavami, S., et Hashemi, M. (2019). The 40bp indel polymorphism of MDM2 increase the risk of cancer : An updated meta-analysis. *Molecular Biology Research Communications*, 8(1), 1-8.
- Mongiart-Artus, P., Paillaud, E., Caillet, P., Albrand, G., et Neuzillet, Y. (2019). Spécificités gériatriques du cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, 29(14), 828-839.
- Montironi, R., Cimadamore, A., Lopez-Beltran, A., Scarpelli, M., Aurilio, G., Santoni, M., et al. (2020). Morphologic, Molecular and Clinical Features of Aggressive Variant Prostate Cancer. *Cells*, 9(5), 1073-1087.
- Moqaddem, Z., Aouar, A., Kazi-Tani, N., Hamdaoui, H., Khater, S., Moussouni, A., et al. (2019). Epidemiological and genetical profile of prostate cancer cases in Telemcen, west Algeria. *Acta HealthMedica*, 4(2), 279-283.
- Moreira, D. M., et Abern, M. R. (2018). Prostate Cancer : Overview, Detection, Treatment. *Encyclopedia of reproduction*, 4, 474-478.
- Morten, B. C., Chiu, S., Oldmeadow, C., Lubinski, J., Scott, R. J., et Avery-Kiejda, K. A. (2019). The intron 3 16 bp duplication polymorphism of p53 (rs17878362) is not associated

with increased risk of developing triple-negative breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 173(3), 727-733.

Mottet, N. P. J. B., Bellmunt, J., Briers, E., Van den Bergh, R. C. N., Bolla, M., Van Casteren, N. J., et al. (2014). Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*, 65(1), 124-37.

Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., et Briers, E. (2019). Eau-Eanm-Estro-Esur-Siog Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol*, 75(6), 66-91.

Mukhammadiyah, G. F., Karimov, D. O., Bakirov, A. B., et Karimova, L. K. (2017). TP53 Gene Polymorphisms and Occupational Skin Cancer Risks for Workers of Glass Fiber Manufacture. *Iran J Public Health*, 46(11), 1495-1501.

Muller, P. A., et Vousden, K. H. (2014). Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. *Cancer cell*, 25(3), 304-317.

Nadoua, B. (2018). Carcinose péritonéale et cancer de la prostate : Histoire naturelle et impact du site métastatique sur la survie des patients [Thèse de doctorat, Université Niversité de Picardie Jules Verne, France].

Natesan, R., Aras, S., Effron, S. S., et Asangani, I. A. (2019). Epigenetic Regulation of Chromatin in Prostate Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1210, 379-407.

Nehikhare, O., Kasivisvanathan, V., Ellis, H., et Challacombe, B. (2017). Anatomy, Physiology and Pathology of the Large Prostate. *The Big Prostate*, 1-10.

Netto, G. J., Eich, M. L., et Varambally, S. (2017). Prostate cancer : an update on molecular pathology with clinical implications. *European Urology Supplements*, 16(12), 253-271.

Nkuigoua-Tchakounte, E .A. (2018). Les traitements des cancers de la prostate metastasiques resistants à la castration et la place du dichlorure de radium-223 [Thèse de doctorat, Faculté de Pharmacie de Lille, France].

Nomura, K., Klejnot, M., Kowalczyk, D., Hock, A. K., Sibbet, G. J., Vousden, K. H., et al. (2017). Structural analysis of MDM2 RING separates degradation from regulation of p53 transcription activity. *Nature structural & molecular biology*, 24(7), 578-587.

Nowacka-Zawisza, M., et Wiśnik, E. (2017). DNA methylation and histone modifications as epigenetic regulation in prostate cancer. *Oncology Reports*, 38(5), 2587-2596.

Nwatsock, J. F., Atenguena- Okobalemba, E., Wanko, R. S. C., et Dong, Z. (2018). Evolution of bone scan images in prostate cancer at the Yaounde General Hospital : a pilot study of 31 patients. *Journal Africain d'Imagerie Médicale*, 10(2), 93-99.

Nyame, Y. A., et Gore, J. L. (2020). What Goes Up Must Come Down: Identifying Truth from Global Prostate Cancer Epidemiology. *European urology*, 77(1), 53-54.

Organisation mondial de santé. (2016). manuel de prise en charge de cancer de la prostate. extranet.who.int. Consulté mai 2020, à l'adresse :

https://extranet.who.int/ncdccs/Data/DZA_D1_manuel%20Prostate%202702.pdf

- Ouvinha de Oliveira, R., de Santa Maria, L. C., et Barratt, G. (2014). Nanomedicine and its applications to the treatment of prostate cancer. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 72(5), 303-316.
- Pang, B., Zhu, Y., Ni, J., Thompson, J., Malouf, D., Bucci, J., et al. (2020). Extracellular vesicles: the next generation of biomarkers for liquid biopsy-based prostate cancer diagnosis. *Theranostics*, 10(5), 2309-2326.
- Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S. I., O'sullivan, J. M., Fosså, S. D., et al. (2013). Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 369(3), 213-223.
- Pernar, C. H., Ebot, E. M., Wilson, K. M., et Mucci, L. A. (2018). The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(12), 30361-30379.
- Perriaud, L., Marcel, V., Sagne, C., Favaudon, V., Guedin, A., De Rache, A., et al. (2014). Impact of G-quadruplex structures and intronic polymorphisms rs17878362 and rs1642785 on basal and ionizing radiation-induced expression of alternative p53 transcripts. *Carcinogenesis*, 35(12), 2706-2715.
- Ploussard, G. (2011). Biomarqueurs émergents dans le cancer de prostate : à propos de la β -tubuline de classe III et du score urinaire PCA3 [Thèse de doctorat, Paris Est, France].
- Pluta, R. M., Lynn, C., et Golub, R. M. (2012). Prostatitis. *JAMA*, 307(5), 527-527.
- Pritzlaff, M., Tian, Y., Reineke, P., Stuenkel, A. J., Allen, K., Gutierrez, S., et al. (2020). Diagnosing hereditary cancer predisposition in men with prostate cancer. *Genetics in Medicine*, 22(9), 1517-1523.
- Randazzo, M., Müller, A., Carlsson, S., Eberli, D., Huber, A., Grobholz, R., et al. (2016). A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU international*, 117(4), 576-583.
- Rawla, P. (2019). Epidemiology of prostate cancer. *World journal of oncology*, 10(2), 63-89.
- Reis, S. T., Viana, N. I., Leite, K. R. M., Diogenes, E., Antunes, A.A., Iscaife, A., et al. (2016). Role of Genetic Polymorphisms in the Development and Prognosis of Sporadic and Familial Prostate Cancer. *PLOS ONE*, 11(12), 166380-166393.
- Renard-Penna, R. (2016). Cartographie moléculaire et imagerie fonctionnelle des cancers de prostate localisés [Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, France].
- Renard-Penna, R., Brenot-Rossi, I., Salomon, L., et Soulié, M. (2015). Imagerie du cancer de la prostate : IRM et imagerie nucléaire. *Progrès en urologie*, 25(15), 933-946.
- Reza, H. A., Anamika, W. J., Chowdhury, M. M. K., Mostafa, M. G., et Uddin, M. A. (2020b). A cohort study on the association of MDM2 SNP309 with lung cancer risk in Bangladeshi population. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 35(3), 672-681.

- Reza, H. A., Anamika, W. J., Mostafa, M. G., Chowdhury, M. K., et Uddin, M. A. (2020a). MDM2 SNP 285 is Associated with Reduced Lung Cancer Risk in Bangladeshi Population. *Mymensingh Medical Journal*, 29(1), 108-114.
- Ricke, W.A., Timms, B.G., vom Saal, F.S., (2018). Prostate Structure. *Encyclopedia of Reproduction*, 1. 315–324.
- Ried, K., Tamanna, T., Matthews, S., Eng, P., et Sali, A. (2020). New Screening Test Improves Detection of Prostate Cancer Using Circulating Tumor Cells and Prostate-Specific Markers. *Frontiers in Oncology*, 10(582), 1-18.
- Rieken, M., Shariat, S. F., Kluth, L. A., Fajkovic, H., Rink, M., Karakiewicz, P. I., et al. (2015). Association of cigarette smoking and smoking cessation with biochemical recurrence of prostate cancer in patients treated with radical prostatectomy. *European urology*, 68(6), 949-956.
- Riscal, R. (2016). L'oncogène Mdm2 : nouvelles fonctions et implications dans le métabolisme des cellules cancéreuses [Thèse de doctorat, Université de Montpellier, France].
- Riviere, P., Kumar, A., Luterstein, E., Vitzthum, L. K., Nalawade, V., Sarkar, R. R., et al. (2019). Tobacco smoking and death from prostate cancer in US veterans. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 23(2), 252-259.
- Roszkowska, K. A., Gizinski, S., Sady, M., Gajewski, Z., et Olszewski, M. B. (2020). Gain-of-Function Mutations in p53 in Cancer Invasiveness and Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1334-1348.
- Rozet, F., Hennequin, C., Beauval, J. B., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont-Hankard, G., et al. (2018). Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU—Actualisation 2018–2020 : Cancer de la prostate. *Progress en urologie*, 28(12), 79-130.
- Rozet, F., Hennequin, C., Beauval, J.B., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont, G., et al. (2016). Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Progress en Urologie*, 27, 95-143.
- Saad, F., et McCormack, M. (2015). *Prostate Cancer : Understand the Disease and Its Treatment* (4 éd.). Annika Parance.
- Sabapathy, K., et Lane, D. P. (2018). Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15(1), 13-30.
- Sadia, H., Abbas, M., Wahid, B., Khalid, I., Shafqat, A., Maryam, A., et al. (2017). Developing a Deeper Insight into Prostate Cancer. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci*, 6(3), 12-22.
- Sagne, C. (2013). Polymorphisms in G-quadruplex regions of the TP53 tumour suppressor gene: Impact on cancer susceptibility and expression of p53 N-terminal isoforms [Thèse de doctorat, Université Paris-Sud, France].
- Sagne, C., Marcel, V., Amadou, A., Hainaut, P., Olivier, M., et Hall, J. (2013). A meta-analysis of cancer risk associated with the TP53 intron 3 duplication polymorphism (rs17878362) : geographic and tumor-specific effects. *Cell Death & Disease*, 4(2), 492-499.

- Salah, R., Harir, N., Zeggai, S., Sellam, F., Merabent, N. M., Moullessehou, S., et al. (2014). Cancers urologiques en Algérie : profil histopathologique à propos de 348 cas. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer*, 7(2), 126-131.
- Salmi, F., et Jouhadi, H. (2018). Étude du profil épidémiologique du cancer de la prostate dans une population marocaine. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 66, 157.
- Salomon, L. (2014). Le score de Gleason pour les nuls. *Progrès en Urologie-FMC*, 24(1), 13-15.
- Salomon, L., Azria, D., Bastide, C., Beuzeboc, P., Cormier, L., Cornud, F., et al. (2010). Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. *Progrès en urologie*, 20, 217-251.
- Salomon, L., Bastide, C., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont, G., Hennequin, C., et al. (2013). Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*, 23, 69-101.
- Saoudi, M. (2019). Corrélation entre le score pirads et la biopsie prostatique [Thèse de doctorat, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Maroc].
- Sargos, P., Créhange, G., Hennequin, C., Latorzeff, I., de Crevoisier, R., Roubaud, G., et al. (2018). Radiothérapie du cancer de la prostate localisé chez le sujet âgé : l'hypofractionnement modéré est-il le traitement de référence ?. *Cancer/Radiothérapie*, 22(6-7), 631-634.
- Séma, M. (2019). Etude des pièces d'adénomectomie de prostate : Service d'urologie de l'hôpital de Sikasso [Thèse de doctorat, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali].
- Shah, R. B., et Zhou, M. (2019). High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Prostate Biopsy Interpretation*, 133-141.
- Shen, Z., Zhou, L., Zhang, C., et Xu, J. (2020). Reduction of circular RNA Foxo3 promotes prostate cancer progression and chemoresistance to docetaxel. *Cancer letters*, 468, 88-101.
- Shukla, K. K., Sharma, P., et Misra, S. (2019). *Molecular Diagnostics in Cancer Patients* (1^{er} ed). Springer.
- Sidi Brahim, O. (2017). Utilité du rapport PSA-L /PSA-T dans le diagnostic du cancer de la prostate [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Sierra, M. S., Soerjomataram, I., et Forman, D. (2016). Etiology of prostate cancer (C61) in Central and South America. *Cancer in Central and South America*. 1-7.
- Simon, O. (2019). Targeting the splice factor Kinase Clk1 in prostate cancer cells [Thèse de doctorat, Université de West of England, Angleterre].
- Sklinda, K., Frączek, M., Mruk, B., et Walecki, J. (2019). Normal 3T MR Anatomy of the Prostate Gland and Surrounding Structures. *Advances in medicine*, 2019. 1-9.
- Smith, Z. L., Eggener, S. E., et Murphy, A. B. (2017). African-American prostate cancer disparities. *Current urology reports*, 18(10), 81.

- Sobhani, N., D'Angelo, A., Wang, X., Young, K. H., Generali, D., et Li, Y. (2020). Mutant p53 as an Antigen in Cancer Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4087-4108.
- Sokolova, A. O., et Cheng, H. H. (2020). Genetic testing in prostate cancer. *Current Oncology Reports*, 22(1), 5-12.
- Solène, D. (2019). Rôle de la consommation d'Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) dans la survenue du cancer de la prostate, du sein, et colorectal en France [Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, France].
- Strigley, J. R., Delahunt, B., Samaratunga, H., Billis, A., Cheng, L., Clouston, D., et al. (2019). Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading : proposed recommendations for international implementation. *Pathology*, 51(5), 463-473.
- Sritharan, J., Demers, P. A., Harris, S. A., Cole, D. C., Peters, C. E., Villeneuve, P. J., et al. (2017). Occupation and risk of prostate cancer in Canadian men: A case-control study across eight Canadian provinces. *Cancer epidemiology*, 48, 96-103.
- Sritharan, J., MacLeod, J., Harris, S., Cole, D. C., Harris, A., Tjepkema, M., et al. (2018). Prostate cancer surveillance by occupation and industry : the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Cancer Medicine*, 7(4), 1468-1478.
- Stiewe, T., et Haran, T. E. (2018). How mutations shape p53 interactions with the genome to promote tumorigenesis and drug resistance. *Drug Resistance Updates*, 38, 27-43.
- Szymańska, K., & Hainaut, P. (2018). Prostate Cancer : Diagnosis and Treatment. Reference Module in Biomedical Sciences, 292-298.
- Tahiri, F. (2019). Après l'ère du PSA : Etat de l'art sur les nouveaux marqueurs du cancer de la prostate [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].
- Taille, A., et de [VNV] La Taille, A. (2019). Prostate, on vous dit tout ! Mango.
- Tan, S. H., Petrovics, G., et Srivastava, S. (2018). Prostate Cancer Genomics : Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 1255-1286.
- Tas, A., Atabey, M., Caglayan, G., Bostanci, M. E., Sahin Bolukbasi, S., Topcu, O., et al. (2017). Investigation of the association between the MDM2 T309G polymorphism and gastric cancer. *Biomedical Reports*, 7(5), 469-473.
- Taylor, R. A., Fraser, M., Rebello, R. J., Boutros, P. C., Murphy, D. G., Bristow, R. G., et al. (2019). The influence of BRCA2 mutation on localized prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 16(5), 281-290.
- Tchinda, C. F., Nguendo, Y. H. B., Atenguena, E., Ndom, P., et Mankollo Bassong, O. (2018). Epidemiological Aspects of Prostate Cancer at the Medical Oncology Service of the

Yaounde General Hospital -Cameroon. *International Journal of Healthcare and Medical Sciences*, 4(5), 66-72.

Tengue, K., Kpatcha, T. M., Botcho, G., Leloua, E., Amavi, A. K., Sikpa, K., et al. (2016). Profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et évolutif du cancer de la prostate au Togo. *African Journal of Urology*, 22(2), 76-82.

Terrier, M., Terrier, J. E., Paparel, P., Morel-Journal, N., Baldini, A., et Ruffion, A. (2017). Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate. *Médecine Nucléaire*, 41(5), 329-334.

Testa, U., Castelli, G., et Pelosi, E. (2019). Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines*, 6(3), 82-218.

Thalgott, M., Kron, M., Brath, J. M., Ankerst, D. P., Thompson, I. M., Gschwend, J. E., et al. (2017). Men with family history of prostate cancer have a higher risk of disease recurrence after radical prostatectomy. *World Journal of Urology*, 36(2), 177-185.

Tong, Y., Yu, T., Li, S., Zhao, F., Ying, J., Qu, Y., et al. (2018). Cumulative evidence for relationships between 8q24 variants and prostate cancer. *Frontiers in Physiology*, 9(915), 1-13.

Trifa, F., Karray-Chouayekh, S., Mabrouk, I., Baccouche, S., Khabir, A., Sellami-Boudawara, T., et al. (2010). Haplotype analysis of p53 polymorphisms: Arg72Pro, Ins16bp and G13964C in Tunisian patients with familial or sporadic breast cancer. *Cancer epidemiology*, 34(2), 184-188.

Trifa, F., Karray-Chouayekh, S., Mabrouk, I., Baccouche, S., Khabir, A., Sellami-Boudawara, T., et al. (2010). Haplotype analysis of p53 polymorphisms : Arg72Pro, Ins16bp and G13964C in Tunisian patients with familial or sporadic breast cancer. *Cancer Epidemiology*, 34(2), 184-188.

Troh, E., N'Dah, K. J., Doukouré, B., Kouamé, B., Koffi, K. E., Aman, N. A., et al. (2014). Cancers de la prostate en Côte-d'Ivoire : aspects épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques. *Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer*, 6(4), 202-208.

Troussi, O. (2018). Utilité diagnostique et pronostique du PCA3 état de l'art au Maroc [Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc].

Underwood, T. (2020). Pan-cancer analysis of whole genomes, *Nature*, 578(7793), 82-93.

Vakar-Lopez, F., et True, L. D. (2019). Prostate Cancer : Pathology and Genetics. Reference Module in Biomedical Sciences, 3, 299-310.

Valdés-Mora, F., et Stirzaker, C. (2018). Epigenetic alterations in primary prostate cancer. *Precision Molecular Pathology of Prostate Cancer*, 193-211.

Van den Wyngaert, T., Strobel, K., Kampen, W. U., Kuwert, T., Van der Bruggen, W., Mohan, H. K., et al. (2016). The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 43(9), 1723-1738.

- Vickman, R. E., Franco, O. E., Moline, D. C., Vander Griend, D. J., Thumbikat, P., et Hayward, S. W. (2019). The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. *Asian Journal of Urology*, 7(3), 191-202.
- Vymetalkova, V., Soucek, P., Kunicka, T., Jiraskova, K., Brynychova, V., Pardini, B., et al. (2015). Genotype and haplotype Analyses of TP53 gene in breast cancer patients: association with risk and clinical outcomes. *PLoS One*, 10(7), 1-15.
- Wallis, C. J., et Nam, R. K. (2015). Prostate cancer genetics: a review. *Ejifcc*, 26(2), 79-91.
- Wang, G., Zhao, D., Spring, D. J., et DePinho, R. A. (2018). Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & Development*, 32(17-18), 1105-1140.
- Wang, J., Ni, J., Beretov, J., Thompson, J., Graham, P., et Li, Y. (2020). Exosomal microRNAs as liquid biopsy biomarkers in prostate cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 145, 1-44.
- Wang, S., Zhao, Y., Aguilar, A., Bernard, D., et Yang, C.-Y. (2017). Targeting the MDM2–p53 Protein–Protein Interaction for New Cancer Therapy : Progress and Challenges. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(5), 1-10.
- Warnier, M. (2013). Rôle du canal calcique de type T, Cav3. 2 et de ses protéines partenaires dans la tumorigenèse prostatique [Thèse de doctorat, Université Lille 1, France].
- Watson, L. (2020). Changes in the uptake of screening for prostate cancer with prostate-specific antigen in Ontario between 2003 to 2012. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 30(2), 125-132.
- Watson, M. J., George, A. K., Maruf, M., Frye, T. P., Muthigi, A., Kongnyuy, M., et al. (2016). Risk stratification of prostate cancer: integrating multiparametric MRI, nomograms and biomarkers. *Future Oncology*, 12(21), 2417-2430.
- Watts, K., Li, J., Magi-Galluzzi, C., et Zhou, M. (2013). Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: a prospective cohort study. *Histopathology*, n/a.
- Wei, Q., Huang, W. H., Lv, S. D., Wang, H. Y., Yu, X. P., Zhai, Q. L., et al. (2020). Integrative molecular characterization of Chinese prostate cancer specimens. *Asian Journal of Andrology*, 22(2), 162-168.
- Welch, H. G., et Albertsen, P. C. (2020). Reconsidering Prostate Cancer Mortality — The Future of PSA Screening. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1557-1563.
- Wilson, K. M., et Mucci, L. A. (2019). Diet and Lifestyle in Prostate Cancer. *Prostate Cancer*, 1-27.
- Wilson, K. M., Markt, S. C., Fang, F., Nordenvall, C., Rider, J. R., Ye, W., et al. (2016). Snus use, smoking and survival among prostate cancer patients. *International Journal of Cancer*, 139(12), 2753-2759.
- Wobker, S. E., et Epstein, J. I. (2016). Differential Diagnosis of Intraductal Lesions of the Prostate. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(6), 67-82.

- Woelfelschneider, A., Popanda, O., Lilla, C., Linseisen, J., Mayer, C., Celebi, O., et al. (2008). A distinct ERCC1 haplotype is associated with mRNA expression levels in prostate cancer patients. *Carcinogenesis*, 29(9), 1758-1764.
- Wu, D., Zhang, Z., Chu, H., Xu, M., Xue, Y., Zhu, H., et al. (2013). Intron 3 sixteen base pairs duplication polymorphism of p53 contributes to breast cancer susceptibility: evidence from meta-analysis. *PloS one*, 8(4), 1-8.
- Wu, Y., Yu, H., Zheng, S. L., Na, R., Mamawala, M., Landis, T., et al. (2018). A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *The Prostate*, 78(8), 607-615.
- Wurz, R. P., et Cee, V. J. (2018). Targeted Degradation of MDM2 as a New Approach to Improve the Efficacy of MDM2-p53 Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(2), 445-447.
- Xin L. (2019). Cells of Origin for Prostate Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1210, 67-86.
- Ye, L. F., He, S., Wu, X., Jiang, S., Zhang, R. C., Yang, Z. S., et al. (2020). Detection of Prostate Cancer Antigen 3 and Prostate Cancer Susceptibility Candidate in Non-DRE Urine Improves Diagnosis of Prostate Cancer in Chinese Population. *Prostate Cancer*, 2020, 1-9.
- Yegnasubramanian, S. (2016). Prostate cancer epigenetics and its clinical implications. *Asian journal of andrology*, 18(4), 549-558.
- Yegnasubramanian, S., De Marzo, A. M., et Nelson, W. G. (2018). Prostate Cancer Epigenetics : From Basic Mechanisms to Clinical Implications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(4), 1-21.
- Zhang, L., Zhu, Z., Wu, H., et Wang, K. (2015). Association between SNP309 and del1518 Polymorphism in MDM2 Homologue and Esophageal Squamous Cell Carcinoma Risk in Chinese Population of Shandong Province. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 45(4), 433-437.
- Zhen, J. T., Syed, J., Nguyen, K. A., Leapman, M. S., Agarwal, N., Brierley, K., et al. (2018). Genetic testing for hereditary prostate cancer : Current status and limitations. *Cancer*, 124(15), 3105-3117.
- Zheng, J., Lang, Y., Zhang, Q., Cui, D., Sun, H., Jiang, L., et al. (2015). Structure of human MDM2 complexed with RPL11 reveals the molecular basis of p53 activation. *Genes & Development*, 29(14), 1524-1534.

Annexe 1 : Tableau représentant les modèles du système Gleason.

Modèle de Gleason 2005 (Epstein, 2018 ; Rice-Stitt et al, 2020 ; Robinson et al, 2018),	
Grade 1	Maintenant reconnu comme étant une adénose (affection bénigne) caractérisée par des nodules complètement circonscrits de glandes serrées uniformes.
Grade 2	Caractérisé par des nodules circonscrits de petits acini avec une certaine variation de taille.
Grade 3	Les « cellules individuelles » ne sont pas autorisées dans le modèle, c'est le motif le plus fréquemment rencontré, il se compose de glandes individuelles de taille variable qui sont bien formées et discrètes.
Grade 4	C'est le deuxième motif le plus fréquemment rencontré et peut-être le plus hétérogène, un groupe de glandes complexes, mal définies et avec une lumière glandulaire mal formée, qui sont soit cribriformes, fusionnées ou gloméruloïde serait un motif de Gleason 4.
Grade 5	Le motif architectural le moins différencié et par conséquent le plus agressif, se compose de cellules malignes en feuilles, en cordons ou en cellules individuelles Bien que l'on observe généralement une comédonécrose avec des nids solides, et des carcinomes avec une nécrose bien développée.
Modèle de Gleason 2014 (Bulten et al, 2020 ; Rice-Stitt et al, 2020 ; Robinson et al, 2018)	
Groupe de notes 1	Score de Gleason ≤ 6 . regroupe uniquement des glandes individuelles discrètes bien formées et bénéficient du meilleur pronostic global.
Groupe de notes 2	Score de Gleason $3 + 4 = 7$ (majorité de grade 3). Regroupe des glandes majoritairement bien formées avec une moindre composante de glandes mal formées, fusionnées ou cribriformes.
Groupe de notes 3	Score de Gleason $4 + 3 = 7$ (majorité de grade 4), glandes principalement mal formées, fusionnées ou cribriformes avec une moindre composante de glandes bien formées.
Groupe de notes 4	Toutes les combinaisons de score de Gleason 8 ($3 + 5 = 8$, $5 + 3 = 8$ ou $4 + 4 = 8$) ; Uniquement glandes mal formées, fusionnées ou cribriformes, Glandes majoritairement bien formées avec une composante inférieure sans glandes ou manque principalement de glandes avec une moindre composante de glandes bien formées.
Groupe de notes 5	Score de Gleason de 9 à 10 constituent le pire pronostic GG5 ; manque de formation de glandes (ou avec nécrose) avec ou sans glandes mal formées, fusionnées ou cribriformes.

Annexe 2 : Tableau représentant les modèles des classifications TNM.

Classification TNM 2016 (Rozet <i>et al.</i> , 2018)		Classification anatomopathologique (pTNM) (AJCC, 8. édition 2018): (Bubendorf <i>et al.</i> , 2017 ; Rozet <i>et al.</i> , 2018)	
T0	Tumeur primitive non retrouvée	pT0	Absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale.
T : Tumeur primitive		T : Tumeur primitive	
T1	Tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie.	pT	Pas de classification pT pour ce stade.
T1a	Tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5.		
T1b	Tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5.		
T1c	Tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA.		
T2	Tumeur limitée à la prostate.	pT2	Tumeur limitée à la prostate, quelle que soit sa localisation + l'atteinte de l'apex et de la pseudo-capsule (sans dépassement).
T2a	Tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins.	pT2a	Plus besoin de faire une différenciation en pT2a-c.
T2b	Tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes.	pT2b	
T2c	Tumeur atteignant les deux lobes.	pT2c	
T3	Extension au-delà de la prostate.	pT3 +	Tumeur dépassant les limites de la prostate : (avec franchissement de la capsule prostatique).
T3a	Extension extra prostatique uni-ou bilatérale.	pT3a	Extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical (sans infiltration des vésicules

			séminales). L'invasion tumorale microscopique de la paroi musculaire du col vésical.
T3b	Extension aux vésicules séminales uni-ou bilatérale.	pT3b	Extension extra-prostatique avec infiltration des vésicules séminales uni ou bilatérale.
T4	Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne).	pT4	Envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne).
N : Ganglions régionaux		N : Ganglions régionaux	
NX	Ganglions régionaux non évalués.		
N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale.	pN0	Absence de ganglions lymphatiques régionaux.
N1	Atteinte ganglionnaire régionale.	pN1	Métastase (s) ganglionnaire(s) régionale(s).
N1 mi	Métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel).		
M : Métastases à distance		M : Métastases à distance	
MX	Métastases à distance non évaluées.		
M0	Absence de métastase à distance.	pM0	Pas de métastases distantes.
M1	Métastases à distance.	pM1	Métastases distantes.
M1a	Atteinte des ganglions non régionaux.	pM1a	Métastase(s) ganglionnaire(s) non régionale(s).
M1b	Atteinte osseuse.	pM1b	Os.
M1c	Autres sites avec ou sans atteinte osseuse.	pM1c	Autre(s) localisation(s).

Annexe 3 : Aberrations génétiques courantes dans les CaPs et leurs fonctions biologiques
(Wang et al., 2018).

Gène	Altération génomique	Locus	Fréquence altérée (The Cancer Genome Atlas Research Network 2015)	Fonction biologique dans le cancer de la prostate	Références
APC	Délétion	5q22.2	5.0%	Antagoniste de la voie de signalisation Wnt; également impliqué dans d'autres processus, y compris la migration et l'adhésion cellulaires, l'activation transcriptionnelle et l'apoptose	Grasso et al. 2012
AR	Amplification / mutations/ splicing variants	Xq12	1.2%	Un facteur de transcription activé par les hormones stéroïdiennes, qui reste important dans le développement; l'amplification et les mutations de la RA contribuent à la progression du cancer de la prostate et à l'échec de l'ADT en permettant l'activation constitutive de la voie de la RA	Taplin et al. 1995; Visakorpi et al. 1995
ATM	Délétion/ mutation	11q22.3	7.0%	L'un des contrôleurs principaux des voies de signalisation des points de contrôle du cycle cellulaire nécessaires à la réponse cellulaire aux dommages à l'ADN et à la stabilité du génome	Pritchard et al. 2016; Fraser et al. 2017
BRCA1	Délétion/ mutation	17q21.31	1.2%	Jouez des rôles clés dans la transcription, la réparation de l'ADN des cassures double brin et la recombinaison	Mateo et al. 2015 Robinson et al. 2015
BRCA2		13q13.1	3.0%		
CHD1	Délétion	5q21.1	7.0%	Impliqué dans le remodelage de la chromatine lié à la transcription, mais également nécessaire pour maintenir une configuration de chromatine spécifique à travers le génome; La coopération CHD1 avec H3K4me3 régule la transcription du gène de la voie NF-κB	Barbieri et al. 2012; Burkhardt et al. 2013; Zhao et al. 2017
ERF	Délétion/ mutation	19q13.2	1.5%	Répresseur transcriptionnel qui se lie au promoteur 2 spécifique aux transformations E26	Bose et al. 2017; Huang et al. 2017

				(ETS2); ERG est en concurrence avec ERF pour lier l'ADN sur des sites ETS consensus	
ERG	Fusion/ Déléction	21q22.2	46.0%	L'activation de l'ETS améliore la tumorigénèse grâce à de larges mécanismes, notamment la spécification de la lignée, l'instabilité du génome, les altérations épigénétiques et le remodelage du métabolisme	Tomlins et al. 2005 Grasso et al. 2012 Sizemore et al. 2017
ETS2	Déléction	21q22.2	14.0%		
ETVs	Fusion/ déléction	NA	29.0%		
EZH2	Mutation	7q36.1	0.6%	Agit comme coactivateur pour les facteurs de transcription critiques, y compris la RA	Xu et coll. 2012b
FOXA1	Mutation	14q21.1	6,0%	Requis pour la différenciation des cellules épithéliales dans la prostate murine et favorise la progression du cycle cellulaire dans le CRPC	Zhang et coll. 2011a; Barbieri et coll. 2012
IDH1	Mutation	2q34	1,2%	Le sous-type mutant IDH1 présente des niveaux fortement élevés d'hyperméthylation de l'ADN à l'échelle du génome	The Cancer Genome Atlas Research Network 2015
KMT2A (MLL1)	Mutation / Déléction	11q23,3	2,4%	Processus de méthylation des histones et impliqué dans la coactivation transcriptionnelle	Malik et coll. 2015 Robinson et al. 2015 Beltran et al. 2016b
KMT2C (MLL3)		7q36.1	5.0%		
KMT2D (MLL2)		12q13.12	4.0%		
KDM1A (spécifique à la lysine déméthylase 1 [LSD1])	Mutation / Déléction	1p36.12	1,5%	Processus de déméthylation des histones et impliqué dans la transcription, agissant comme coactivateurs ou corépresseurs, selon le contexte	Sehrawat et coll. 2018
KDM3A (JMJD1A)		2p11.2	1.8%		Fan et al. 2018
KDM6A (UTX)		Xp11.3	4.0%		
MYC	Amplification	8q24.21	8,0%	Contribue au cancer de la prostate en activant directement la transcription des facteurs protumorigènes impliqués dans la croissance et la prolifération cellulaire	Jenkins et coll. 1997; Ellwood-Yen et coll. 2003
MYCN	Amplification	2p24,3	0,6%	Surexprimé ou amplifié dans ~40% des NEPC; un pilote d'initiation NEPC	Beltran et coll. 2011; Dardenne et al., 2016; Lee et coll. 2016b
NCOR1	Déléction / mutation	17p11,2	3,0%	Corépresseurs AR	Hodgson et al. 2005 Taylor et al. 2010
NCOR2	Suppression	12q24.31	3,0%		

<i>NKX3-1</i>	Délétion	8p21.2	17,0%	Un gène homéobox régulé par PSA; un suppresseur de tumeur contrôlant tumorigenèse, prolifération cellulaire et activités d'invasion dans le cancer de la prostate	He et coll. 1997; Bhatia-Gaur et coll. 1999
<i>PTEN</i>	Délétion / mutation	10q 23,31	17,0%	Supprime la voie PI3K – AKT – mTOR pour réguler la survie cellulaire, la prolifération et le métabolisme énergétique	Wang et coll. 2003; Barbieri et coll. 2012; Grasso et coll. 2012
<i>RBI</i>	Délétion / mutation	13q 14,2	0,9%	Un régulateur négatif du cycle cellulaire; stabilise l'hétérochromatine constitutive pour maintenir la structure globale de la chromatine	Beltran et coll. 2016; Ku et coll. 2017
<i>SETD2</i>	Délétion	3p21,31	3,0%	Histone méthyltransférase qui triméthylate H3K36 et active la transcription	
<i>SETDB1</i>	Amplification	1q21,3	1,8%	Histone méthyltransférase qui triméthylate H3K9 et réprime la transcription	
<i>SMAD4</i>	Délétion / mutation	18q21,2	3,0%	Suppresseur de tumeur; agit comme un effecteur en aval de la voie TGFβ, régule la transcription génique, inhibe la prolifération des cellules épithéliales et remodèle le TME	Ding et coll. 2011; Wang et coll. 2016a
<i>SMARCA1</i> <i>SMARCB1</i>	Délétion/ mutation	Xq26.1 22q11.23	2,1% 1.2%	Composants du complexe SWI / SNF, dont il a été démontré que le moteur de la tumorigenèse de la prostate	
<i>SPOP</i>	Mutation	17q 21,33	12,0%	Composant d'un complexe BTB – CUL3 – RBX1 E3 ubiquitine – protéine ligase; Les mutants SPOP provoquent la stabilisation des substrats oncogènes tels que les protéines de la famille JNK, NCOA3, DEK et BET	Barbieri et coll. 2012; Theurillat et coll. 2014; Blattner et coll. 2017
<i>TP53</i>	Délétion/ mutation	17p13.1	8,0%	Répond à divers stress cellulaires pour réguler l'expression des gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose, la sénescence, la réparation de l'ADN ou les modifications du métabolisme	Barbieri et coll. 2012; Beltran et coll. 2016b; Mu et coll. 2017

Annexe 4 : Loci de susceptibilité courants pour le CaP identifiés par GWAS (Goh et al ., 2012).

Locus	SNP	RAF ^a	Per allele OR ^a	Nearby genes	Reference
2p11	rs10187424	0.41	0.92(0.89–0.94)	<i>GGCX/VAMP8</i>	[21]
2p15	rs721048	0.19	1.15(1.10–1.21)	Intronic in <i>EHBPI</i>	[18]
2p21	rs1465618	0.23	1.08(1.03–1.12)	Intronic in <i>THADA</i>	[14]
2p24	rs13385191	0.44	1.15(1.10–1.21)	Intronic in <i>C2orf43</i>	[24]
2q31	rs12621278	0.06	0.75(0.70–0.80)	Intronic in <i>ITGA6</i>	[14]
2q37	rs2292884	0.25	1.14(1.09–1.19)	<i>MLPH</i>	[21, 22]
3p12	rs2660753	0.11	1.18(1.06–1.31)		[15]
3q21	rs10934853	0.28	1.12(1.08–1.16)	Intronic in <i>EEFSEC</i>	[16]
3q23	rs6763931	0.45	1.04(1.01–1.07)	Intronic in <i>ZBTB38</i>	[21]
3q26	rs10936632	0.48	0.90(0.88–0.93)	<i>CLDN11/SKIL</i>	[21]
4q22	rs17021918	0.34	0.90(0.87–0.93)	Intronic in <i>PDLIM5</i>	[14]
4q22	rs12500426	0.46	1.08(1.05–1.12)	Intronic in <i>PDLIM5</i>	[14]
4q24	rs7679673	0.45	0.91(0.88–0.94)	<i>TET2</i>	[14]
5p12	rs2121875	0.34	1.05(1.02–1.08)	Intronic in <i>FGF10</i>	[21]
5p15	rs2242652	0.19	0.87(0.84–0.90)	Intronic in <i>TERT</i>	[21]
5p15	rs12653946	0.44	1.26(1.20–1.33)	<i>IRX4</i>	[24]
6p21	rs130067	0.21	1.05(1.02–1.09)	Missense coding in <i>CCHCR1</i>	[21]
6p21	rs1983891	0.41	1.15(1.09–1.21)	Intronic in <i>FOXP4</i>	[24]
6q22	rs339331	0.37	1.22(1.15–1.28)	Intronic in <i>RFX6</i>	[24]
6q25	rs9364554	0.29	1.17(1.08–1.26)	Intronic in <i>SLC22A3</i>	[15]
7p15	rs10486567	0.77	0.74(0.66–0.83)	Intronic in <i>JAZF1</i>	[25]
7q21	rs6465657	0.46	1.12(1.05–1.20)	Intronic in <i>LMTK2</i>	[15]
8p21	rs2928679	0.42	1.05(1.01–1.09)	<i>SLC25A37</i>	[14]
8p21	rs1512268	0.45	1.18(1.14–1.22)	<i>NKX3.1</i>	[14]
8q24	rs1447295	0.11	1.62		[13]
8q24	rs6983267	0.50	1.26(1.13–1.41)		[26]
8q24	rs16901979	0.09	1.79(1.36–2.34)		[17]
8q24	rs10086908	0.30	0.87(0.81–0.94)		[12]
8q24	rs12543663	0.31	1.08(1.00–1.16)		[12]
8q24	rs620861	0.37	0.90(0.84–0.96)		[12]
9q33	rs1571801	0.25	1.27(1.10–1.48)	Intronic in <i>DAB2IP</i>	[27]
10q11	rs10933994	0.40	1.25(1.17–1.34)	Promoter of <i>MSMB</i>	[15, 25]
10q26	rs4962416	0.27	1.20(1.07–1.34)	Intronic in <i>CTBP2</i>	[25]
11p15	rs7127900	0.20	1.22(1.17–1.27)		[14]
11q13	rs7931342	0.49	0.84(0.79–0.90)		[15, 25]
12q13	rs10875943	0.31	1.07(1.04–1.10)	<i>TUBA1C/PRPH</i>	[21]
12q13	rs902774	0.15	1.17(1.11–1.24)	<i>KRT8</i>	[22]
13q22	rs9600079	0.38	1.18(1.12–1.24)		[24]
17q12	rs4430796	0.49	1.22(1.15–1.30)	Intronic in <i>HNF1B</i>	[19]
17q12	rs11649743	0.80	1.28(1.07–1.52)	Intronic in <i>HNF1B</i>	[23]
17q21	rs7210100	0.05	1.51(1.35–1.69)	Intronic in <i>ZNF652</i>	[20]
17q24	rs1859962	0.46	1.20(1.14–1.27)		[19]
19q13	rs2735839	0.15	0.83(0.75–0.91)	<i>KLK3/CLK3</i>	[15]
22q13	rs5759167	0.47	0.86(0.83–0.88)	<i>BIL/TLL1</i>	[14]
Xp11	rs5945619	0.36	1.19(1.07–1.31)	<i>NUDT11</i>	[15, 18]
Xq12	rs5919432	0.19	0.94(0.89–0.98)	<i>AR</i>	[21]

Annexe 5 : Questionnaire du patient.

Date :	Service :	
Données relatives aux patients		
Nom :	Prénom :	Age :
Tel :	Lieu d'habitation :	Profession :
Origine :	Poids :	Nbr d'enfant :
Mode de vie et facteurs de risque		
Fumeur :	Oui Non	Depuis :
	Nbr de cigarettes :	Nbr de paquets /jr
Ex fumeur :	Pendant :	
Obésité :		
Stress :	Familial :	Professionnel :
Antécédents familiaux :	Oui 1 ^{er} degré	Non
	2 ^{eme} degré	
Renseignement clinique		
Pathologies associées :		
Age de diagnostic de PCA :		
Tumeur :	Localisée	Non localisée
PSA :	ng /ml	Date :
Classification TNM :		
Score de GLEASON :		
Scintigraphie :		
Prostatectomie :	Oui	Non

Annexe 6 : Formulaire de consentement de participation à une étude génétique.

Je soussigné (e), Nom Prénom

Date de naissance Reconnais avoir été informée par le docteur des caractéristiques des examens génétiques qui seront réalisés à partir du prélèvement qui m'a été effectué.

Signature du patient , Précédé de la mention « lu et approuvé »
.....

Si la personne est inapte à lire et à écrire le français : le cas échéant,

En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de M....., la tierce personne ci-dessous identifiée, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au sujet la notice d'information et le présent formulaire de consentement, et recueilli son accord pour signer ici en son nom.

Tierce personne :

Mme, Mlle,
M..... Signature.....

Signature du médecin:

**L'investigateur : Ghoul Aya
Hadji Houda**

Constantine le

Annexe 7 : Méthode d'extraction de l'ADN au NaCl.

1. Hémolyse du sang et préparation du culot leucocytaire

Le sang fraîchement recueilli dans les tubes EDTA est vigoureusement mélangé à une solution hypotonique pour faire éclater les globules rouges.

La lyse est réalisée à +4°C durant 10 à 20 min. Ensuite, le lysat est centrifugé pendant 10 minutes à 3900 tours/min. Une fois que le surnageant est éliminé, après deux lavages, on obtient un culot blanc, constitué essentiellement de leucocytes. Les étapes se sont déroulées comme suit :

1er lavage :

1. Mettre les 10 ml de sang dans un tube Falcon de 50 ml et compléter le volume à 50 ml avec du Tris EDTA (TE) 20 : 5.
2. Laisser 10 min au congélateur à -18°C.
3. Centrifuger 10 min à 3900 tours/min.
4. Eliminer le surnageant en le versant prudemment dans un récipient sans décoller le culot leucocytaire contenu au fond de la paroi du tube.

2ème lavage :

1. Ajouter au culot le TE 20 : 5 (compléter à 25 ml).
2. Laisser 10 min au congélateur à -18°C.
3. Centrifuger dans les mêmes conditions comme précédemment.
4. Verser délicatement le surnageant et garder le culot leucocytaire formé.

N.B : on peut s'arrêter à ce stade et mettre le culot obtenu dans un tube conique de 15 ml avec du TE 10 : 1 pour le conserver à -20°C pendant plus d'un an pour une extraction ultérieure.

2. Lyse des leucocytes, digestion du complexe nucléoprotéique et libération de l'ADN

Pour la libération de l'ADN La dissolution des membranes leucocytaires et la digestion des protéines associées à cet ADN se déroulent comme suit :

1. Transfuser le culot de leucocytes dans un tube Falcon de 15 ml.
2. Ajouter 3 ml de tampon de lyse (400 mM NaCl, 2 mM EDTA et 10 mM Tris, pH 8,2) en dilacérant le culot avec une pastille stérile.
3. Ajouter 200 µl de détergent anionique SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) à 10% pour la lyse des leucocytes, l'inhibition de la nucléase, la dénaturation des protéines et l'activation de la protéinase K.
4. Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg / ml afin de digérer toutes les protéines dont les nucléoprotéines pour libérer l'ADN nucléaire.
5. Mettre les tubes sous agitation (roue) à 37 ° C pendant une nuit car la protéinase K (10 mg/ml) effectue son travail pendant 3 à 18h à 37°C.
6. Le lendemain, placer les tubes au congélateur à -18 ° C pour refroidir leur contenu pendant 10 min.

N.B : le traitement par la protéinase K peut se faire pendant 1 à 2 h à 65 °C ou 2 à 3h à 56°C.

3. Extraction et purification de l'ADN : méthode utilisant le NaCl

Dans le but d'éliminer les protéines par précipitation sélectives, le lysat cellulaire doit être traité par une solution saline comme suit :

1. ajouter 1 ml de NaCl 4M et agitez vigoureusement à la main.
2. Laisser 5 min au congélateur à -18°C (précipitation des protéines).
3. Centrifuger pendant 15 min à 2500 g.

3.1 Précipitation de l'ADN

1. Transférer le surnageant dans un tube Falcon de 15 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu conservé à -80°C et préalablement refroidi (environ 8 ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : la boule d'ADN se forme.
2. Laisser agir 30 minutes à -20°C si le ballon n'est pas formé.
3. Récupérer la pelote par enroulement sur une pipette Pasteur.
4. Laver la pelote d'ADN deux fois dans de l'éthanol à 70% pour éliminer les sels.
5. Récupérer délicatement la pelote dans des tubes Eppendorf qui doivent rester ouverts durant environ 1h pour le séchage de l'ADN (par évaporation de l'éthanol).
6. Réhydrater l'ADN dans une solution de TE ou de l'eau bidistillée, puis conserver à -20°C .

3.2 Solubilisation

La solubilisation est une des propriétés de l'ADN. Ce dernier, devient un sel d'acide en milieu aqueux et est ainsi soluble, pour cela, on procède comme suit :

1. ajouter entre 300 à 1000 μl d'eau distillée selon la grosseur de la pelote d'ADN et la concentration souhaitée.
2. laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C , puis à $+4^{\circ}\text{C}$ jusqu'à dissolution complète pendant 1 à 2 jours.

Résumé

Le cancer de la prostate (CaP) est la malignité masculine la plus fréquemment diagnostiquée dans le monde ; c'est une affection cosmopolite dont l'incidence est susceptible d'augmenter en raison de plusieurs facteurs de risque (vieillesse de la population, son origine ethnique, et de sa construction génétique) ceci explique les disparités du cancer de la prostate parmi certaines populations, comme les hommes d'ascendance africaine. Dans ce sens, nous avons réalisé deux études (statistique et moléculaire) sur une population de l'est algérien, avec un échantillon de 41 hommes dont 14 étaient des patients diagnostiqués préalablement par un cancer de la prostate et 27 témoins présumés sains ; afin d'identifier certains facteurs de risque ainsi que d'éventuelles associations entre les polymorphismes PIN3 du gène *TP53*, del1518 du gène *MDM2* et la susceptibilité au cancer de la prostate en utilisant la technique de PCR.

L'étude statistique a montré que parmi les 97 patients recrutés, les groupes de 60 à 79 ans étaient les plus représentés avec 85,88% ; l'âge moyen des patients était de $70,71 \pm 3,56$ ans avec des valeurs extrêmes de 50 et 86 ans, la majorité d'entre eux étaient des employés administratifs (16,28%), et par rapport au statut tabagique, 72,09% des patients étaient des fumeurs. En outre, la forme sporadique du CaP était la forme la plus répandue (81,40%). Pour les paramètres biologiques, 82,76% de nos patients avaient des taux de PSA supérieurs à 10 ng/ml et 50% d'entre eux présentent un score de Gleason entre 6 et 10 ($6 \leq SG \leq 10$).

Bien que, l'analyse moléculaire des patients et des témoins pour les gènes étudiés complétée par l'analyse statistique des fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes et le calcul de la *p-value* indique l'absence d'association entre les polymorphismes Del1518 et TP53 PIN3 avec le risque du cancer de la prostate, ces résultats restent préliminaires et ne peuvent être généralisés à l'ensemble de notre population.

Mots clés : cancer de la prostate, adénocarcinome, PSA, SG, *TP53*, *Mdm2*, polymorphisme, PIN3, Del1518.

Abstract

Prostate cancer (PCa) is the most frequently diagnosed male malignancy in the world ; it is a cosmopolitan affection which incidence is likely to increase due to several risk factors (aging of the population, its ethnic origin and its genetic construction) this explains the disparities of prostate cancer among certain populations, such as men of African descent). In this sense, we realized two studies (statistical and molecular) on a population of eastern Algeria, with a sample of 41 men of whom 14 were patients previously diagnosed with prostate cancer and 27 controls presumed healthy ; in order to identify certain risk factors as well as possible associations between the PIN3 polymorphisms of the *TP53* gene, del1518 of the *MDM2* gene and susceptibility to prostate cancer using the PCR technique.

The statistical study showed that among the 97 patients recruited, the 60 to 79 age groups were the most represented with 85.88% ; the mean age of the patients was 70.71 ± 3.56 years with extreme values of 50 and 86 years, the majority of them were administrative employees (16.28%), and in relation to smoking status, 72.09% of the patients were smokers. In addition, the sporadic form of PCa was the most prevalent form (81.40%). Regarding the laboratory criteria, 82.76% of our patients had PSA levels above 10 ng / ml and 50% of them have a Gleason score between 6 and 10 ($6 \leq SG \leq 10$).

Although, the molecular analysis of patients and controls for the studied genes supplemented by the statistical analysis of the genotypic and allelic frequencies of the polymorphisms and the calculation of the p value indicates the absence of association between the polymorphisms Del1518 and *TP53* PIN3 with the risk of prostate cancer, these results remain preliminary and cannot be generalized to our entire population.

Keywords: prostate cancer, prostate adenocarcinoma, PSA, GS, *TP53*, *Mdm2*, polymorphism, PIN3, Dell518.

ملخص

سرطان البروستاتا (CaP) هو أكثر أنواع الأورام الخبيثة التي يتم تشخيصها في العالم. إنه حالة عالمية من المرجح أن تزيد نسبة حدوثها بسبب العديد من عوامل الخطر (شيخوخة السكان، وأصلها الإثني، وبنيتها الجينية) وهذا ما يفسر التباين في سرطان البروستاتا بين بعض السكان، (مثل الرجال المنحدرين من أصل أفريقي). بهذا المعنى، أجرينا دراستين (إحصائية وجزئية) على سكان شرق الجزائر، مع عينة من 41 شخص بما في ذلك 14 مريض سبق تشخيص إصابتهم بسرطان البروستاتا و 27 يُفترض أنهم يتمتعون بصحة جيدة ؛ من أجل تحديد بعض عوامل الخطر بالإضافة إلى الارتباطات المحتملة بين تعدد الأشكال PIN3 للجين TP53، del1518 للجين MDM2 وقابلية الإصابة بسرطان البروستاتا باستخدام تقنية PCR.

أظهرت الدراسة الإحصائية أنه من بين 97 مريضاً تم تجنيدهم، كانت الفئات العمرية 60 إلى 79 هي الأكثر تمثيلاً بنسبة 85.88%. كان متوسط عمر المرضى 70.71 ± 3.56 سنة بقيم قصوى تبلغ 50 و 86 سنة، غالبيتهم من الموظفين الإداريين (16.28%)، وفيما يتعلق بحالة التدخين، 72.09% من المرضى كانوا مدخنين. بالإضافة إلى ذلك، كان الشكل المتقطع من CaP هو الشكل الأكثر انتشاراً (81.40%). فيما يتعلق بالمعايير المختبرية، كان لدى 82.76% من مرضانا مستويات PSA أعلى من 10 نانوغرام / مل و 50% منهم حصلوا على درجة غليسون بين 6 و 10 ($SG \leq 6$). (10).

على الرغم من أن التحليل الجزيئي للمرضى والشهود للجينات المدروسة مكملاً بالتحليل الإحصائي للترددات الوراثية والأليلية لتعدد الأشكال وحساب قيمة p يشير إلى عدم وجود ارتباط بين تعدد الأشكال Del1518 و TP53 PIN3 مع خطر الإصابة بسرطان البروستاتا ، تظل هذه النتائج أولية ولا يمكن تعميمها على جميع السكان.

الكلمات الرئيسية : سرطان البروستاتا، سرطان البروستاتا الغدي، PSA، GS، عدد الأشكال TP53

، MDM2 ، PIN3 TP53 ، Del1518

